Requested Patent: JP10306078A

Title: UREA DERIVATIVE;

Abstracted Patent: JP10306078;

Publication Date: 1998-11-17;

Inventor(s):

INOUE SHINYA;; TARAO YOSHIHIRO;; KOMATSU YOSHIYUKI;; SUZUKI KAZUO;; TAKAHASHI CHIZUKO;

Applicant(s): MITSUBISHI CHEM CORP;

Application Number: JP19970117976 19970508;

Priority Number(s):

IPC Classification:

C07D233/64; A61K31/415; A61K31/425; A61K31/44; A61K31/495; A61K31/505; A61K31/535; C07D213/30; C07D213/71; C07D213/74; C07D231/12; C07D233/61; C07D233/84; C07D239/42; C07D249/08; C07D277/36; C07D295/12; C07D307/64; C07D333/34; C07D401/12; C07D401/12; C07D401/12; C07D403/12; C07D403/12;

Equivalents: ;

#### ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new urea derivative useful as an active ingredient of a medicine used for prevention and/or treatment of diseases such as hyperlipemia or arteriosclerosis.SOLUTION: This urea derivative is represented by formula I [R1 to R3 are each H, OH, an alkyl, an alkoxy, an aralkyloxy, etc.; R4 is H, an alkyl, a cycloalkyl, etc.; R5 to R7 are each H, an alkoxy, an alkyl, OH, etc.; Y is an alkyl, an aryl, etc.; (k) is 0-3; (1) is 2-4], its salt, hydrate or solvate, e.g. N- 4-(4-methyl-1-piperazinyl)phenyl]methyl-N'-[2-3-(4-phenyl-1-piperazinyl) propoxy}-6-methylphenyl]urea. The compound represented by formula I is obtained by converting an aniline derivative represented by formula II into a reactional intermediate represented by formula III (Z is a halogen, an aryloxy, etc.), then reacting the resultant intermediate with an amine derivative represented by formula IV in which (k) is 1-3 or an aniline derivative represented by formula IV in which (k) is 0.

## (12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

# 特開平10-306078

(43)公開日 平成10年(1998)11月17日

(E1) I + (3) 5		##\ H\ (1 → 1 )		Б.					
(51) Int.Cl. <sup>6</sup>		識別記号		FΙ					
C 0 7 D 23	-	103			7 D 23	-		103	
A61K 3	31/415			A 6	1K 3	31/415			
3	31/425				3	31/425			
3	31/44				;	31/44			
3	31/495	ABX			3	31/495		ABX	
			審查請求	未請求	請求以	頁の数 6	OL	(全101頁)	最終頁に続く
(21)出願番号		特願平9-117976		(71)	出願人	000005	968		
						三菱化	学株式	会社	
(22)出願日		平成9年(1997)5月8日				東京都	千代田	区丸の内二丁	目5番2号
				(72)	発明者	井上	伸哉		
								市青葉区鴨志	田町1000番地
								会社横浜総合	
				(72)	発明者	多羅尾			31,2,,,,,
				(, _,	7691 H			古書養区膽士	田町1000番地
								会社横浜総合	
				(70)	<b>모수 비디 구소</b>			云江(现代)	<b>リープロットリ</b>
				(72)	発明者	¥ 1			marification on ordinal
									田町1000番地
								会社横浜総合	研究所内
				(74)	代理人	弁理士	長谷	川・曉司	
									最終頁に続く

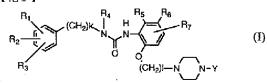
#### (54) 【発明の名称】 ウレア誘導体

## (57)【要約】

【課題】 酵素ACATに対してより強力な阻害作用を有し、血中コレステロール低下作用およびマクロファージ泡沫化抑制作用を発揮できる化合物を提供すること。

【解決手段】 下記一般式(I)

#### 【化1】



 $R_1$  、 $R_2$  、 $R_3$  :H、OH、 $C_1$  ~ $C_3$  アルキル基、

 $C_1 \sim C_3$  アルコキシ基、複素環残基等

 $R_4$ : H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル基等

 $R_5$  、 $R_6$  、 $R_7$  :水素原子、 $C_1$  ~ $C_3$  アルコキシ基

等

 $Y:C_1 \sim C_3$  アルキル基、複素環残基、 $C_6 \sim C_{10}$ の

アリール基等

k:0~3の整数、1:2~4の整数

で表されるウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物。

【化1】

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)

〔上記一般式(I)中、 $R_1$ 、 $R_2$  および $R_3$  はそれぞ れ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>の アルキル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基、Het-(C)H。)。-X-(Hetは総原子数5~6の複素環残基 を表し、mは0~3の整数を表し、Xは酸素原子または 硫黄原子を表す。)、 $C_7 \sim C_9$  のアラルキルオキシ 基、または総原子数5~6の複素環残基(複素環残基 は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒド ロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子 数5~6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基に より置換されていてもよい。) を表すが、 $R_1$  と $R_2$  が 一緒になって $-O-(CH_2)_n-O-(nは1~3の$ 整数を表す。)を表してもよい。R4 は水素原子、C1 ~C<sub>7</sub> のアルキル基、C<sub>3</sub> ~C<sub>7</sub> のシクロアルキル基、 または $Ar - (CH_2)_p - (ArはC_6 \sim C_{10}$ のアリ ール基を表し、pは1~3の整数を表す。)を表す。R  $_5$ 、 $R_6$  および $R_7$  はそれぞれ独立して、水素原子、C $_1$   $\sim$ C $_3$  のアルコキシ基、C $_1$   $\sim$ C $_3$  のアルキル基、-NR<sub>8</sub> R<sub>9</sub> (R<sub>8</sub> およびR<sub>9</sub> はC<sub>1</sub> ~C<sub>3</sub> のアルキル基 を表す。)、またはヒドロキシル基を表すが、R<sub>5</sub>とR 6 が一緒になって- (CH<sub>2</sub>) - (qは3~5の整数 を表す。)を表してもよい。YはC1~C3 のアルキル 基、窒素原子を1~4個含有する総原子数5~6の複素 環残基またはC6~C10のアリール基(アリール基はヒ ドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$  の アルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれ る1以上の置換基で置換されていてもよい。)を表す。 kは0~3の整数を表し、1は2~4の整数を表す。〕 で表されるウレア誘導体、その塩、またはそれらの水和 物若しくは溶媒和物。

【請求項2】  $R_1$  、 $R_2$  および $R_3$  がそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、 $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアルキル基、 $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアルコキシ基、Het-(CH $_2$ )  $_{\rm m}$  - X - (Hetは総原子数5~6の複素環残基を表し、mは0~3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。)、 $C_7$   $\sim$   $C_9$  のアラルキルオキシ基、または総原子数5~6の複素環残基(複素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5~6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換されていてもよい。)を表すが、 $R_1$  と $R_2$  が一緒になって

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(nは1~3の整数を表 す。)を表してもよく、 $R_4$  が水素原子、 $C_1 \sim C_7$ の アルキル基、C<sub>3</sub> ~C<sub>7</sub> のシクロアルキル基、またはA  $r-(CH_2)_D-(ArはC_6 \sim C_{10}$ のアリール基を 表し、pは1~3の整数を表す。)を表し、 $R_5$ 、 $R_6$ および $R_7$  がそれぞれ独立して、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $-NR_8$  R g (Rg およびRg はC1 ~C3 のアルキル基を表 す。)、またはヒドロキシル基を表すが、R<sub>5</sub> とR<sub>6</sub> が 一緒になって $-(CH_2)_q$  -(qは3~5の整数を表す。)を表してもよく、YがC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基、 窒素原子を1~4個含有する総原子数5~6の複素環残 基またはC。~C10のアリール基(アリール基はヒドロ キシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$  のアル コキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1 以上の置換基で置換されていてもよい。)を表し、kが 0を表し、1が2~4の整数を表すことを特徴とする請 求項1記載の化合物。

【請求項3】  $R_1$  、 $R_2$  および $R_3$  がそれぞれ独立し て、水素原子、ヒドロキシル基、C1~C3のアルキル 基、 $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基、 $Het - (CH_2)_m$ -X-(Hetは総原子数5~6の複素環残基を表し、 mは0~3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子 を表す。)、 $C_7 \sim C_9$  のアラルキルオキシ基、または 総原子数5~6の複素環残基(複素環残基は、アルキル 基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル 基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5~6の複 素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換され ていてもよい。)を表すが、R<sub>1</sub> とR<sub>2</sub> が一緒になって -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(nは1~3の整数を表 す。)を表してもよく、R4 が水素原子を表し、R5、  $R_6$  および  $R_7$  がそれぞれ独立して、水素原子、 $C_1$  ~  $C_3$  のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、-NR $_{8}$  R $_{9}$  (R $_{8}$  およびR $_{9}$  はC $_{1}$   $\sim$ C $_{8}$  のアルキル基を表 す。)、またはヒドロキシル基を表すが、R<sub>5</sub> とR<sub>6</sub> が 一緒になって $-(CH_2)_q$  -(qは3~5の整数を表す。) を表してもよく、 $Y MC_1 \sim C_3 M P \mu + \mu$ 基、 窒素原子を1~4個含有する総原子数5~6の複素環残 基またはC。~C10のアリール基(アリール基はヒドロ キシル基、 $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアルキル基、 $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアル コキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1

以上の置換基で置換されていてもよい。)を表し、kが 0~3の整数を表し、1が2~4の整数を表すことを特 徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項4】  $R_1$  、 $R_2$  および $R_3$  がそれぞれ独立し

て、水素原子、ヒドロキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル

基、 $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基、 $Het-(CH_2)_m$ 

-X-(Hetは総原子数5~6の複素環残基を表し、

mは0~3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子 を表す。)、 $C_7 \sim C_9$  のアラルキルオキシ基、または 総原子数5~6の複素環残基(複素環残基は、アルキル 基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル 基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5~6の複 素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換され ていてもよい。) を表すが、R<sub>1</sub> とR<sub>2</sub> が一緒になって -O-(CH<sub>2</sub>)。-O-(nは1~3の整数を表 す。)を表してもよく、 $R_4$  が水素原子、 $C_1 \sim C_7$ の アルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>のシクロアルキル基、またはA  $r-(CH_2)_p-(ArはC_6 \sim C_{10}$ のアリール基を 表し、pは1~3の整数を表す。) を表し、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> および $R_7$  がそれぞれ独立して、水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基、-NR<sub>8</sub>R  $_{9}$  (R $_{8}$  およびR $_{9}$  はC $_{1}$  ~C $_{3}$  のアルキル基を表 す。)、またはヒドロキシル基を表すが、R5 とR6 が 一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>。</sub>-(qは3~5の整数を表 す。)を表してもよく、YがC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアリール基 (アリール基はヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル 基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> のアルコキシ基およびハロゲン原子から なる群から選ばれる1以上の置換基で置換されてい る。)を表し、kが0~3の整数を表し、1が2~4の 整数を表すことを特徴とする請求項1記載の化合物。 【請求項5】  $R_1$  および $R_2$  がそれぞれ独立して、水 素原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、C $_1$   $\sim$ C<sub>3</sub> のアルコキシ基、 $Het-(CH_2)_m-X-$ (Hetは総原子数5~6の複素環残基を表し、mは0 ~3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表 す。) またはC7 ~C9 のアラルキルオキシ基を表す が、 $R_1$  と $R_2$  が一緒になって $-O-(CH_2)_n$  -O- (nは1~3の整数を表す。)を表してもよく、R³ が総原子数5~6の複素環残基(複素環残基はアルキル 基、フェニル基または総原子数5~6の複素環残基によ り置換されている。)を表し、 $R_{a}$  が水素原子、 $C_{1}$  ~  $C_7$  のアルキル基、 $C_8$   $\sim C_7$  のシクロアルキル基、ま たは $Ar - (CH_2)_p - (ArはC_6 \sim C_{10}$ のアリー ル基を表し、pは1~3の整数を表す。)を表し、  $R_5$ 、 $R_6$  および $R_7$  がそれぞれ独立して、水素原子、  $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、  $-NR_8$   $R_9$  ( $R_8$  および $R_9$  は $C_1$   $\sim C_3$  のアルキル 基を表す。)、またはヒドロキシル基を表すが、R<sub>5</sub> と  $R_6$  が一緒になって $-(CH_2)_q$  -(qは3~5の整数を表す。) を表してもよく、YがC<sub>1</sub> ~C<sub>3</sub> のアルキ ル基、窒素原子を $1\sim4$  個含有する総原子数 $5\sim6$  の複素環残基または $C_6\sim C_{10}$  のアリール基(アリール基は ヒドロキシル基、 $C_1\sim C_3$  のアルキル基、 $C_1\sim C_3$  のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ば れる 1 以上の置換基で置換されていてもよい。)を表し、k が $0\sim3$  の整数を表し、1 が $2\sim4$  の整数を表すことを特徴とする請求項1 記載の化合物。

【請求項6】  $R_1$ 、 $R_2$  および $R_3$  がそれぞれ独立し て、水素原子、ヒドロキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル 基、 $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基、 $Het-(CH_2)_m$ -X-(Hetは総原子数5~6の複素環残基を表し、 mは0~3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子 を表す。)、 $C_7 \sim C_9$  のアラルキルオキシ基、または 総原子数5~6の複素環残基(複素環残基は、アルキル 基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル 基、ベンジルオキシメチル基および総原子数5~6の複 素環残基からなる群から選ばれる置換基により置換され ていてもよい。)を表すが、R」とR』が一緒になって -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(nは1~3の整数を表 す。) を表してもよく、 $R_4$  が水素原子、 $C_1 \sim C_7$ の アルキル基、C3 ~C7 のシクロアルキル基、またはA  $r-(CH_2)_p-(ArはC_6 \sim C_{10}$ のアリール基を 表し、pは1~3の整数を表す。)を表し、 $R_5$  が $C_1$ ~C<sub>3</sub> のアルコキシ基、−NR<sub>8</sub> R<sub>9</sub> (R<sub>8</sub> およびR<sub>9</sub>  $\mathrm{dC}_1 \sim \mathrm{C}_3$  のアルキル基を表す。)、またはヒドロキ シル基を表し、 $R_6$  および $R_7$  がそれぞれ独立して、水 素原子、 $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアルコキシ基、 $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアル キル基、-NR<sub>8</sub> R<sub>9</sub> (R<sub>8</sub> およびR<sub>9</sub> はC<sub>1</sub> ~C<sub>3</sub> の アルキル基を表す。)、またはヒドロキシル基を表し、 Yが $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアルキル基、窒素原子を1  $\sim$  4 個含有 する総原子数5~6の複素環残基またはC6~C10のア リール基(アリール基はヒドロキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>の アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルコキシ基およびハロゲン 原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換され ていてもよい。)を表し、kが0~3の整数を表し、1 が2~4の整数を表すことを特徴とする請求項1記載の 化合物。

#### 【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】本発明はウレア誘導体に関し、より詳細には高脂血症や動脈硬化症などの疾患の予防及び/又は治療に用いる医薬の有効成分として有用な新規ウレア誘導体に関する。

#### [0002]

【従来の技術】脂質代謝異常による高脂血症は動脈硬化の原因と考えられており、また、虚血性心疾患や、脳梗塞などの疾患の危険因子とも考えられている。現在、高脂血症および動脈硬化症の薬物療法としては、主に血中コレステロールを低下させることが行われているが、動脈硬化巣そのものの形成阻止および退縮が期待できる薬

物は現在のところない。最近、脂質代謝、特にコレステロール代謝において、アシル補酵素コレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)が重要な役割を果たしていることが明らかにされた。酵素ACATの阻害活性を持つ化合物は、腸管におけるコレステロール吸収阻害や、肝臓からの超低比重リボ蛋白(VLDL)の生成抑制により、血中におけるコレステロールを低下させる。更に、動脈壁においてはマクロファージの泡沫化を阻止し、コレステロールエステルの沈着を阻害するので、動脈硬化巣の形成阻止および退縮が期待できる。

【0003】ACAT阻害活性を有するウレア誘導体は、特開平5-9179号公報、特開平5-32666号公報、特開平5-132463号公報、特開平5-140102号公報、特開平5-170727号公報、特開平5-194475号公報、特開平5-208948号公報、特開平5-310678号公報、特開平5-339223号公報、特開平5-923950号公報、特開平6-172288号公報、特開平6-247923号公報、特開平6-263736号公報、特開平6-340647号公報、特開平7-2782号公報、特開平7-33660号公報、特表平5-508654号公報、特表平6-500095号公報、特表平6-501252号公報等に開示されている。

#### [0004]

【発明が解決しようとする課題】本発明は、酵素ACA Tに対してより強力な阻害作用を有し、血中コレステロール低下作用およびマクロファージ泡沫化抑制作用を発 揮できる化合物を提供することを課題としている。また、本発明の別の課題は、上記の特徴を有する化合物を 有効成分として含み、高脂血症の予防および/または治療、並びにアテローム性動脈硬化症の予防および/また は治療に有用な医薬を提供することにある。本発明のさらに別の課題は、上記の特徴を有し、かつ安全性の高い 医薬を提供することにある。

#### [0005]

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を達成するために創意研究を続けた結果、マクロファージの酵素ACATに対して極めて強力な阻害活性を有する新規ウレア誘導体を見い出し、本発明を完成するに至った。すなわち本発明の要旨は、下記一般式(I)

## [0006]

### 【化2】

$$\begin{array}{c} R_1 \\ R_2 \\ R_3 \end{array} \xrightarrow{(CH_2)} K \bigwedge_{N=1}^{R_4} \begin{pmatrix} R_5 \\ N \\ N \end{pmatrix} \stackrel{R_6}{\longrightarrow} R_7$$

$$(CH_2) \vdash N \qquad N-Y$$

$$(I)$$

【 0 0 0 7 】 [ 上記一般式( I )中、  $R_1$  、  $R_2$  および  $R_3$  はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、  $C_1$  ~ $C_3$  のアルキル基、  $C_1$  ~ $C_3$  のアルコキシ基、

Het-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X-(Hetは総原子数5~6 の複素環残基を表し、mは0~3の整数を表し、Xは酸 素原子または硫黄原子を表す。)、 $C_7 \sim C_9$  のアラル キルオキシ基、または総原子数5~6の複素環残基(複 素環残基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル 基、ヒドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基およ び総原子数5~6の複素環残基からなる群から選ばれる 置換基により置換されていてもよい。)を表すが、R<sub>1</sub>  $ER_2$  が一緒になって $-O-(CH_2)_n-O-(nt)$ 1~3の整数を表す。)を表してもよい。R₄は水素原 子、C<sub>1</sub> ~C<sub>7</sub> のアルキル基、C<sub>8</sub> ~C<sub>7</sub> のシクロアル キル基、 $Ar-(CH_2)_{\mathfrak{p}}-(ArはC_6 \sim C_{10}$ のア リール基を表し、pは1~3の整数を表す。)を表す。  $R_5$ 、 $R_6$  および $R_7$  はそれぞれ独立して、水素原子、  $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、  $-NR_8$   $R_9$  ( $R_8$  および $R_9$  は $C_1$   $\sim$  $C_3$  のアルキル 基を表す。)、またはヒドロキシル基を表すが、R<sub>5</sub> と  $R_6$  が一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(qは3~5の整 数を表す。) を表してもよい。Yは $C_1 \sim C_3$ のアルキ ル基、窒素原子を1~4個含有する総原子数5~6の複 素環残基または $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基(アリール基は ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群より選ば れる1以上の置換基で置換されていてもよい。)を表 す。kは0~3の整数を表し、1は2~4の整数を表 す。〕で表されるウレア誘導体、その塩、またはそれら の水和物若しくは溶媒和物に存する。

【0008】本発明の好ましい実施の形態としては、上 記一般式(I)において(1) $R_1$ 、 $R_2$ および $R_3$ が それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシル基、 $C_1$ ~  $C_3$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基、Het- (CH<sub>2</sub>) <sub>m</sub> - X- (Hetは総原子数5~6の複素 環残基を表し、mは0~3の整数を表し、Xは酸素原子 または硫黄原子を表す。)、 $C_7 \sim C_9$  のアラルキルオ キシ基、または総原子数5~6の複素環残基(複素環残 基は、アルキル基、フェニル基、ピリジルメチル基、ヒ ドロキシメチル基、ベンジルオキシメチル基および総原 子数5~6の複素環残基からなる群から選ばれる置換基 により置換されていてもよい。)を表すが、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub> が一緒になって $-O-(CH_2)_n -O-(nは1~3)$ の整数を表す。)を表してもよく、R4 が水素原子、C 1~C7のアルキル基、C3~C7のシクロアルキル 基、または $Ar-(CH_2)_p-(ArはC_6\sim C_{10}$ の アリール基を表し、pは1~3の整数を表す。)を表 し、 $R_5$  、 $R_6$  および $R_7$  がそれぞれ独立して、水素原 子、 $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル 基、 $-NR_8$   $R_8$  ( $R_8$  および $R_9$  は $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアル キル基を表す。)、またはヒドロキシル基を表すが、R  $_5$  と $R_6$  が一緒になって一( $CH_2$ )。-(qは3~5 の整数を表す。) を表してもよく、Yが $C_1 \sim C_3$  のア

ルキル基、窒素原子を1~4個含有する総原子数5~6 の複素環残基またはC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>のアリール基(アリール 基はヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1 \sim$ C<sub>3</sub> のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から 選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。)を 表し、kが0を表し、1が2~4の整数を表す化合物、 (2)  $R_1$  、 $R_2$  および $R_3$  がそれぞれ独立して、水素 原子、ヒドロキシル基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub> ~C<sub>3</sub> のアルコキシ基、Het-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -X-(Hetは総原子数5~6の複素環残基を表し、mは0 ~3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表 す。)、 $C_7 \sim C_9$  のアラルキルオキシ基、または総原 子数5~6の複素環残基(複素環残基は、アルキル基、 フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、 ベンジルオキシメチル基および総原子数5~6の複素環 残基からなる群から選ばれる置換基により置換されてい てもよい。) を表すが、 $R_1$  と $R_2$  が一緒になって-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(nは1~3の整数を表す。)を表してもよく、R4 が水素原子を表し、R5 、R6 およ  $UR_7$ がそれぞれ独立して、水素原子、 $C_1 \sim C_3$  のア ルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $-NR_8$  R  $_{9}$  ( $R_{8}$  および $R_{9}$  は $C_{1}$  ~ $C_{3}$  のアルキル基を表 す。)、またはヒドロキシル基を表すが、R5 とR6 が 一緒になって $-(CH_2)_{\sigma} - (qは3~5の整数を表$ す。)を表してもよく、YがC<sub>1</sub> ~C<sub>3</sub> のアルキル基、 窒素原子を1~4個含有する総原子数5~6の複素環残 基またはC6 ~C10のアリール基(アリール基はヒドロ キシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$  のアル コキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1 以上の置換基で置換されていてもよい。)を表し、kが 0~3の整数を表し、1が2~4の整数を表す化合物、 (3)  $R_1$  、 $R_2$  および $R_3$  がそれぞれ独立して、水素 原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1$ ~C<sub>3</sub> のアルコキシ基、Het-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -X-(Hetは総原子数5~6の複素環残基を表し、mは0 ~3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表 す。)、C<sub>7</sub> ~C<sub>9</sub> のアラルキルオキシ基、または総原 子数5~6の複素環残基(複素環残基は、アルキル基、 フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、 ベンジルオキシメチル基および総原子数5~6の複素環 残基からなる群から選ばれる置換基により置換されてい てもよい。) を表すが、 $R_1$  と $R_2$  が一緒になって-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(nは1~3の整数を表す。)を表してもよく、 $R_4$  が水素原子、 $C_1 \sim C_7$  のアルキル 基、 $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基、またはAr-(C $H_2$ )<sub>p</sub> - (Arは $C_6$   $\sim C_{10}$ のアリール基を表し、p は1~3の整数を表す。) を表し、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub> およびR  $_7$  がそれぞれ独立して、水素原子、 $\mathrm{C}_1$   $\sim$   $\mathrm{C}_3$  のアルコ キシ基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $-NR_8$   $R_9$  ( $R_8$ および $R_9$  は $C_1$   $\sim C_3$  のアルキル基を表す。)、また

はヒドロキシル基を表すが、R。とR。が一緒になって - (CH<sub>2</sub>)。- (qは3~5の整数を表す。)を表し てもよく、Yが $C_6$   $\sim C_{10}$ のアリール基(アリール基は ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ば れる1以上の置換基で置換されている。)を表し、kが 0~3の整数を表し、1が2~4の整数を表す化合物、  $(4) R_1$  および $R_2$  がそれぞれ独立して、水素原子、 ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、Het-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X-(Het は総原子数5~6の複素環残基を表し、mは0~3の整 数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。)また はC<sub>7</sub>~C。のアラルキルオキシ基を表すが、R<sub>1</sub>とR 2 が一緒になって-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(nは1~ 3の整数を表す。)を表してもよく、R<sub>3</sub>が総原子数5 ~6の複素環残基(複素環残基はアルキル基、フェニル 基または総原子数5~6の複素環残基により置換されて いる。) を表し、 $R_4$  が水素原子、 $C_1$   $\sim C_7$  のアルキ ル基、C<sub>3</sub> ~C<sub>7</sub>のシクロアルキル基、またはAr- $(CH_2)_p - (ArはC_6 \sim C_{10}$ のアリール基を表 し、pは1~3の整数を表す。) を表し、 $R_5$  、 $R_6$  お よび $R_7$  がそれぞれ独立して、水素原子、 $C_1 \sim C_3$  の アルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $-NR_8$   $R_9$  $(R_8 およびR_9 はC_1 \sim C_3 のアルキル基を表$ す。)、またはヒドロキシル基を表すが、R<sub>5</sub> とR<sub>6</sub> が 一緒になって $-(CH_2)_q$  -(qは3~5の整数を表す。)を表してもよく、YがC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基、 窒素原子を1~4個含有する総原子数5~6の複素環残 基またはCg~C10のアリール基(アリール基はヒドロ キシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$  のアル コキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1 以上の置換基で置換されていてもよい。)を表し、kが 0~3の整数を表し、1が2~4の整数を表す化合物、 (5)  $R_1$ 、 $R_2$  および $R_3$  がそれぞれ独立して、水素 原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1$  $\sim C_3$  のアルコキシ基、 $Het-(CH_2)_m-X-$ (Hetは総原子数5~6の複素環残基を表し、mは0 ~3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表 す。)、 $C_7 \sim C_9$  のアラルキルオキシ基、または総原 子数5~6の複素環残基(複素環残基は、アルキル基、 フェニル基、ピリジルメチル基、ヒドロキシメチル基、 ベンジルオキシメチル基および総原子数5~6の複素環 残基からなる群から選ばれる置換基により置換されてい てもよい。) を表すが、R<sub>1</sub> とR<sub>2</sub> が一緒になって-O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(nは1~3の整数を表す。)を 表してもよく、 $R_4$  が水素原子、 $C_1 \sim C_7$  のアルキル 基、 $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基、またはAr-(C $H_2$ )  $_{\rm p}$  - (Arは $C_6$   $\sim C_{10}$ のアリール基を表し、 $_{\rm p}$ は $1\sim3$ の整数を表す。) を表し、 $R_5$  が $C_1\sim C_3$  の アルコキシ基、 $-NR_8$   $R_9$  ( $R_8$  および $R_9$  は $C_1$  ~

 $C_3$  のアルキル基を表す。)、またはヒドロキシル基を表し、 $R_6$  および $R_7$  がそれぞれ独立して、水素原子、 $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $-NR_8R_9$  ( $R_8$  および $R_9$  は $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を表す。)、またはヒドロキシル基を表し、Yが $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、窒素原子を $1\sim 4$  個含有する総原子数 $5\sim 6$ の複素環残基または $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基(アリール基はヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。)を表し、kが $0\sim 3$ の整数を表し、1が $2\sim 4$ の整数を表す化合物が挙げられる。

#### [0009]

【発明の実施の形態】以下、本発明につき詳細に説明す る。本発明化合物は、前記一般式(I)で表されるウレ ア誘導体である。式中、 $R_1$ 、 $R_2$  および $R_3$  における C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>のアルキル基としては、メチル基、エチル 基、n-プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。 C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルコキシ基としては、メトキシ基、エト キシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げ られる。総原子数5~6の複素環残基としては、ピロリ ル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピ ラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリ ジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダ ゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペ リジル基、ピペラジニル基、モノホリノ基、フリル基、 チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアゾリ ニル基、トリアゾリジル基、トリアゾリル基、トリアジ ニル基、テトラゾリル基、テトラジニル基等が挙げられ る。 $C_7 \sim C_9$  のアラルキルオキシ基としては、ベンジ ルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロピルオ キシ基等が挙げられる。

【0010】 $R_4$  における $C_1 \sim C_7$  のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペンチル基、n-ペキシル基、イソペキシル基、n-ペプチル基等が挙げられる。n-0のアリール基としては、シクロペキシル基、シクロペプチル基が挙げられる。n-0のアリール基としては、フェニル基、トリル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0011】 $R_5$ 、 $R_6$  および $R_7$  における $C_1$   $\sim C_3$  のアルコキシ基および $C_1$   $\sim C_3$  のアルキル基は、前記したアルコキシ基およびアルキル基が挙げられ、 $R_8$  および $R_9$  における $C_1$   $\sim C_3$  のアルキル基も、前記したアルキル基が挙げられる。Y における $C_1$   $\sim C_3$  のアルキル基としては、前記したアルキル基が挙げられ、窒素原子を  $1\sim 4$  個含有する総原子数  $5\sim 6$  の複素環残基と

しては、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、ピラグリジニル基、ピラグリジニル基、ピラグリンル基、ピラグリンル基、ピラグリンル基、ピラグリンル基等が挙げられる。またしドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$  のアルコキシ基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる 1以上の置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基としては、フェニル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、ヒドロキシルフェニル基、フロロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、トリル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0012】また本発明の別の態様によれば、上記ウレ ア誘導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒 和物からなる医薬;並びに、上記ウレア誘導体、その 塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物と、薬学的 に許容され得る担体とを含む医薬組成物が提供される。 上記医薬の好ましい態様としては、上記ウレア誘導体、 その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効 成分として含む抗高脂血症剤;上記ウレア誘導体、その 塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分 として含む抗動脈硬化剤;上記ウレア誘導体、その塩、 またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を有効成分とし て含むコレステロール低下剤;並びに、上記ウレア誘導 体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物を 有効成分として含む中性脂肪低下剤がそれぞれ提供され る。これらの各医薬組成物の製造のための上記ウレア誘 導体、その塩、またはそれらの水和物若しくは溶媒和物 の使用も本発明の一態様として提供される。

【0013】さらに本発明の別の態様により、高脂血症 の予防および/または治療方法であって、上記ウレア誘 導体、その塩、それらの水和物および溶媒和物からなる 群から選ばれる物質の有効量を高脂血症の患者に投与す る工程を含む方法:動脈硬化症の予防および/または治 療方法であって、上記ウレア誘導体、その塩、それらの 水和物および溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有 効量を動脈硬化症の患者に投与する工程を含む方法;高 コレステロール症の予防および/または治療方法であっ て、上記ウレア誘導体、その塩、それらの水和物および 溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量を高コレ ステロール症の患者に投与する工程を含む方法;並び に、高中性脂肪症の予防および/または治療方法であっ て、上記ウレア誘導体、その塩、それらの水和物および 溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量を高中性 脂肪症の患者に投与する工程を含む方法がそれぞれ提供

【0014】また上記一般式(I)で表される本発明の 化合物は、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、硝酸 等の無機酸、酢酸、コハク酸、アジピン酸、プロピオン 酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン 酸、安息香酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸 等の有機酸等と塩を形成することもできる。さらに本発 明化合物またはその塩は、水和物ならびに溶媒和物を形 成することもできる。本発明の一般式(I)で表される 化合物の具体例を下記表-1に示す。 【0015】 【表1】

, I	1	1 26 21 2	7000	- / - / - /							
	]		ભ		64	C)	73	C4	61	И	7
	×	-	<b>T</b>	Т	п	-	resq		, H	1	П
	Y		<b>\$</b>	P	- <sup>Σ</sup>			<b>\(\rightarrow\)</b>			
	R7	Ħ	Ħ	Ħ	<b>H</b>	Œ	Ħ	н	H	н	Ħ
	R6	Ħ	<b>#</b>	н	耳	н	н	я	н	н	н
矮一」	RS	HD.	- त्सु	- ਜ਼ਿ	E G	Ę.	-c4 <sup>3</sup>	-CH3	- CH <sub>3</sub>	- Œ	- CH <sub>3</sub>
	R4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	~(Ch) <sub>4</sub> Ch <sub>3</sub>	~(Œh),4Œh3	_(Œ½),{Œ3 <sub>3</sub>	—(CH₂),4CH₃	~(Ch)_4CH3	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(Œ <sub>2</sub> ),{Œ <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ),{CH <sub>3</sub>
	R3		2-18		Õ	4 No. 2	Ö		<b>Ö</b>		
	R2	щ	Ξ	æ	ж	` <b>z</b> z	æ	щ	Е	五	н
	R1	н	д	ж	ж	н	田 ·	<b>¤</b>	<b>)</b>	н	н

[0016]

	-	æ	w	m	ŧų.	n	m	es.	m,	m	ы
	ᅩ	-	1	-		_		-		· <del></del>	<del>-</del>
	¥	ı. 🔷			· 0	——————————————————————————————————————					CH <sup>3</sup>
	R7	н	H	H	H	ш	ĸ	Œ	I	E	я
	R6	ж	н	Ħ	Ħ	я	н	Œ	I	Œ	н
嵌-1 (つびき)	RS	Đ.	£.	- G	-CH <sub>3</sub>	- CF <sub>3</sub>	सु	Ę	-G	Ą	। <u>द</u> ्यु
#8	R4	-(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )_CH <sub>3</sub>	$^{-}(\mathrm{CH}_{2})_{4}\mathrm{CH}_{5}$	–(cH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	-(CH2)4CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3	2			√N-2	47		2-1		4 ] [2	<b>7</b>
	R2	Œ	Ē	Ħ	Ħ	Œ	н	I	I	耳	н
	R1	Ξ	Ħ	I	Ħ	Ħ	Ħ	ж	Œ	, æ	н

【0017】 【表3】

ı	I										
	7	71	2	14	6	7	7	73	74	7	7
	**	-	provid	-	-	-	<b>→</b> '	-	-		- Frank
	Y	jt,	P C	P	<u>г</u>	— Ooch		-     			
	R7	Щ	æ	н	I	н	ĸ	ж	Œ	я	I
<u></u>	R6	н	н	I	н	ж	TI.	Ħ.	π	π	н
表 1 (つグき)	R5	HD:	- - -	a E	<del>.</del> р	£	-g	ð.	- CH <sub>3</sub>	- <del>g</del>	-a
AATT	R4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(G3 <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> G4 <sub>5</sub>	—(CH2),4CH3	_(CH₂)₄CH₃	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	£3	* Z	N-E	47 N-E	3 N N N		Z 3 - 2	ر ا ا ا	3-1×	(Z)	ε
	R2	я	ı	H	Œ	Ħ	Ξ	Ħ	ĸ	<b>=</b>	×
	R1	н	Ħ	, н	æ	н	ĸ	Æ	ж	H	Ξ.

【0018】 【表4】

	-	m	ĸ	ю	m	ĸn	æ	ы	m	m	m
•	ید	-	<b>,</b>				-		1	-	П
	Å			, P	5	—O och		<b>\$</b>	——————————————————————————————————————		
	R.7	<b>표</b>	ш	н	н	æ	Œ	I	<u> </u>	Œ	Ħ
	R6	<b>#</b>	Ï	<b>H</b>	Ξ	æ	E	x	<b>±</b>	Ξ	Ħ
聚一1 (りづき)	RS	- CH3	-CH <sup>3</sup>	-03	-G	Đ.	-G	- E	<b>ਉ</b>	ති	Đ
	R4	· (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	–(CH <sub>2</sub> ),4CH <sub>3</sub>	$-(Gh_{j_4}GH_{j_5}$	_(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3	<b>(</b> )			* ]	وگيا آ				* ]	
	RI R2	Ħ	Œ	¤	ж	Ħ	F	Ŧ	æ	н	Ħ
-	RI	ж	Œ	E	н	н	m	Ħ	Ħ	н	<b>z</b> '

【表5】

[0019]

	_					_						
			61		CA.	73	6	71	2	7	61	4
	м.		-	-	-	<del></del> 4	-		_		-	-
	Y	ш.,	P		P	© 	——————————————————————————————————————		<b>(</b>	-(O)-CH <sub>3</sub>		
	R7		Ħ	н	н	Ħ	н	Ħ	ш	Œ	н	н
( )	R6		н	æ	Ħ	н	ж	II.	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ
歌ー1 (りがや)	RS		Đ.	Ę	i Đ	-G <sub>13</sub>	Ę	ا ب	- CH3	-CH3	-CH <sub>3</sub>	-œ,
HA i	R4		—(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH),4CH3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ), (CH <sub>3</sub>	$-(G_{2})_{4}G_{3}$
	R3		₹ <sup>7</sup>	4 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N		1 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	N-4 N-1			<sup>4</sup> − <sup>4</sup>		₩ N
	R2		н	Ħ	н	Ħ	Ħ	<b>z</b> ,	н	Ħ	Ħ	# ·
	R1 R2		Ħ	Ħ	Ħ	ж	<b>H</b> .	II.	щ	H	Ħ	

[0020]

【表6】

	-		4.0	C.	ਲੀ	m	m	m	m	r r	ю	n
	<u>k</u>		1	-	1	T.	-	=	-	<del></del>	<b>→</b>	1
	¥	ഥ	P		P		————		<b>\(\rightarrow\)</b>	(H) (H)		
	R7		н	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	<b>I</b>	æ	Ħ	Ħ	н
	R6		н	ж	Ħ	н	Ħ	н	н	Œ	н	ж
表一1 (つグき)	ß		-CH3	- CH	Ę	<b>5</b>	-c <sub>H</sub>	-ഷ	-g	_CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Ę.
	R4		™(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> )_4CH <sub>3</sub>	्टम्भूत्मः	~(CH) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>
	R3					<b>€</b> ∑		4 <sup>7</sup>	4 X	4 X X		4 Z
	R2		π	ш	Ħ	Ħ	<b>=</b>	Ħ	щ	æ	æ	ж
	<b>R</b> 1		н н 4	н	Ħ	щ	H	Ħ	н	Ħ	Ħ	Ē

【0021】 【表7】

	-	64	73	63	64	73	73	61	7	7	7
	ъ.	-	-	_	1		-				-
	Y	ı. O	<b>\$</b>	P	<ul><li>Φ</li></ul>	. EHDO-OCH 3 .	P	0	O CH		
	R7	Н	H	Ħ	Ħ	ж	Ħ	Ħ	æ	Ħ	<b>#</b>
	R6	н	æ	Ħ	æ	Ħ	æ ,	Ħ	Ħ	Ħ	н
表一1 (つづき)	RS	- CH <sub>3</sub>	Ę	£.	Ą	c G	- மூ	193	l G	- CF <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>
来	R4	~(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>5</sub>	"(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~( <del>Ch)</del> ,4Ch <sub>3</sub>	~( <del>a</del> p),{ <del>a</del> b	_(CF) <sub>4</sub> CF <sub>3</sub>	_(GH₂),4CH₃
	83	NZ	2-N-2	VI N	√I <sub>N</sub>	√N − 2	√N − Z .	VN-Z	2   2   N   N   N   N   N   N   N   N	~~~ 2 N−2 N=N	
	R2	Œ	Œ	Ξ	æ	æ	ı	æ	포	Ħ	I
	RI	Œ	Į.	¥	Ţ.	н	н	Ħ	ж	Ħ	д

【0022】 【表8】

	-	es	m	E	m	e	ю	ы	ы	ю	ო
	꼬		-		-	<del></del>	-	-	<del>-</del> .	_	
	X	" <b>©</b>	¢ c	P	<u>Б</u>	-O-och					
	R7	Ħ	エ	н	<b>±</b>	æ	H	Ħ	н	<b>x</b>	Ħ
	R6	æ	æ	Ħ	· #	Ħ	H	Ŧ	¥	ĸ	н
表-1 (つづき)	RS	-G	<del>ව</del> ්	ម័	ę,	-G	Ę.	_CH <sup>2</sup>	-043	ť	
	. R4	~(CH <sub>2</sub> )_4CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(Œħ),4Œt3	~(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>
	R3	€ N I N N N N N N N N N N N N N N N N N	2 - 2 - X - X - X - X - X - X - X - X -	√N - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 -	N L Z	ZI Z	NI Z	2	Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z	2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 -	
	R2 .	II	Œ	I	н	н	ĸ	æ	· E	н	H
	R1	н	Æ	н	ж	Д	ж	ш	н	н	н

【表9】

[0023]

	-	М	73	8	64	6	73		co.	ď	73
	k	-		1	-	1		1	-	-	-
	¥	<sub>н</sub> .	\$\big _{\text{r}}	<b>.</b>	р О	——————————————————————————————————————		P			G ch <sub>3</sub>
	R7	Ħ	æ	H	æ	æ	н	æ	<b>m</b>	缸	æ
A PARTITION OF THE PART	R6	Ħ	Ħ	н	Ħ	Ħ	<b>=</b>	Œ	H	ш	エ
表-1 (つづき)	R5	- CH	-B	_ CB <sup>2</sup>	Đ.	Ę.	-œ	Ę,	Ę.	- Œ3	- CH3
—————————————————————————————————————	R4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	_( <b>dh</b> ),₄dh₃	—(CH₂),{CH₃	-(CH₂),{CH₃	_(Ch).4CH	_(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	_(Œ <sub>2)</sub> ₄Œ <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3	N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	√N-E N-IN		3-N N-N N-N		3-N N		NI E		3-1×
	R1 R2	æ	д	ュ	π	I	Ξ	<b>H</b>	н	Ħ	Ħ
the state of the s	R1	д	н	· ±	斑	ĸ	щ	圧	ж	缸	Ħ

[0024]

【表10】

	]	ю	т	ĸı	en	en	m	м	m	<b>с</b>	м
	k		-	-	-	-	-	-1	-	-	-
	Y	ır.	<b>\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{</b>	P	<u>Б</u>	-0-0cH <sub>3</sub>		[   			-04-
	R7	н	н	н	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ
	R6	Ħ	н	Ħ		н	H	н	Œ	#	н
表-1 (うづき)	R5	CH <sub>3</sub>	- G	- CH	НОН	- CH3	- CH	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	- <del>G</del>	- Ct.
	R4	~(CH <sub>2</sub> )_CH <sub>2</sub>	—(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	—(Œ½)₄Œ³	—(टफ़)₄टफ़ <sub>3</sub>	_(CH <sub>2)</sub> ₄CH <sub>3</sub>	–(Œ½)₄Œ3	—(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ),4CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	_(Ch <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ch <sub>3</sub>
	R3	√N-E N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	I N	N-E N-E	N − E	SIN NIN	3-N N-N N-N		N I N	L N N N	N-E
	R2	ĸ	н	н	Ħ	н	н	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ
	R1	_е н	Ħ	н	Ħ	<b>`</b> #	Ħ	н	н	Ħ	æ

[0025]

【表11】

	-		2	8	61	.7	61	61	71	63	7	7
THE PERSON NAMED IN COLUMN NAM	۷			1	-	1	1	-	-	-	-	1
	Y	įzą,	P		P	<u>Б</u>	- O-OGH,		<b></b>			
	R7		Œ	щ	н	Ħ	ж	E	Ħ	H	×	Œ
	Ré		¤	н	н	щ	н	Œ	Ħ	<b>±</b>	Ξ	ጁ
表-1 (つづき)	RS		- त्मु	ත් -	£ -	Ŕ	- CH <sub>3</sub>	ا طب	£5+	- (3)	- <del>(</del>	- G
· 表	R4		—(CH <sub>2</sub> ) 4CH <sub>3</sub>	—(CH₂) 4CH₃	_(CH <sub>2</sub> ),{CH <sub>3</sub>	$^-$ (CH <sub>2</sub> ) $_4$ CH $_3$	—(CH <sub>2</sub> ),₄CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) 4CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>−</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH₂),4CH₃	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3		Cr	√N - 4	√N 1 √N N	N - V	N I Z	N I N	VN −4 NN −4	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		√I <sup>A</sup>
	R2		Ħ	н	н	Ħ,	. н	н	Ħ	д	п	Œ
	R1		I	ж	Ħ	#	<b>ਸ</b> ੍	н	ĸ	Ħ	щ	æ

[0026]

【表12】

	-		m	m	m	т	ю	m	т	m	e	m
	٠. يد			~	-	<del>≓</del>	-	-	-	-	-	-
	Y	ļr.,	P	,     	P		Occus		(p	\$ F		
	R7		ш	н	Ħ	Ħ	ш	<b>#</b>	Ħ	Ħ	ж	Ħ
	R6		±	Ħ	<b>#</b>	Ħ	æ	н	щ	Ħ	Ħ	н
表一1 (つグき)	R5		-CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	Д	£	- ca <sub>3</sub>	eg.	1 GH3	É	-CH <sub>3</sub>	-G <del>g</del>
###	R4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ),4CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ),4CH <sub>3</sub>	~(Ch) <sub>4</sub> Ch <sub>3</sub>	-(Œ),4Œ3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3		√N-4 NN		<b>√</b> Z Z Z	N-4 NN NN	√N-4 N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-	V-N-N NN	<b>√</b> N-14		N-14 N-14	<b>√</b> 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1 ×
	R2		Ħ	Ħ	Ħ	ম	æ	I	E	ж	エ	Ħ
	R1		æ	Œ	Ħ	н	Ħ	Œ	<b></b>	æ	Œ.	д

[0027]

【表13】

	_	6	7	7	74	2	7	2	7	2	7
								*			
	м	<b>-</b>	-	1				1	H	<del></del>	
на постава пост	¥	P	Š 5	P	<u>Б</u>	OH OCH 3			CH <sub>3</sub>		
	R7	Œ	н	Œ	エ	Ħ	王	選	工	ж	Ħ
	R6	ж	#	ж	×	Ħ	Ħ	π	<b>L</b>	표 .	Ĭ
表一! (つづき)	RS	-CH3	-CH <sup>3</sup>	-G	-CH3	- <del>(</del>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-ભુ	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
	R4	~(CH₂),4CH₃	-(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	—(CH₂),4CH₃	~(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	—(CH₂),4CH₃	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3	6 X 1 Z	( Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z	Z I Z		( X   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z	K N I N	6 N N	( Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z	6 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N	4 7 1 2 2 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2
	R2	æ	æ	н	ж	Ħ	Ξ	Ħ	п	д	Ħ
	RI	ж	н	н	д	д	ж	ĸ	щ	Ħ	ш

【0028】 【表14】

	-	m	m	т	ю	tη	te.	m	m	αŋ	ćΩ
	k		-		<b>par</b> (	ı	-	-	1	1	1
	¥	<b>Д</b>	<b>\bar{\bar{\pi}}</b>	, P	© ©	O OCH		-     			
	R7	<b>z</b>	Ħ	x	ж	Ħ	æ	ш	н	Ħ	н
	R6	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	ш	斑	<b>五</b>	田 .	<b>н</b>	н
<b>戦</b> 1 (りんや)	RS	- <del>G</del> ł	-CH	- CH	-G <sub>3</sub>	Ę.	_G	Ę.	. P.	- CH3	ا ب
AH.	R4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	_(ch <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ch <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(Œ <sub>2</sub> )₄Œ₃	_(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>
	R3	4 7 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	6 K   2		6 N I	6 M Z	6 N-2	6 11 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1 2 1	2   1   X   1   X   1   X   X   X   X   X	6 N I	
	R2	Н	H	<b>H</b>	Ħ	ц	E	I	<b>#</b>	Œ	ᠴ
	R1 R2	н	Ħ	π	Œ	щ	田	Ħ	ш	I	н

【0029】 【表15】

I											
		7	7	2	2	7	C)	сı	2	64	73
	×	-	1	1	1		-	-		-	-
	¥	ı. O	ا			Oct.			- C		
	R7	Ħ	н	Œ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ
	R6	щ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	н	Ħ	Ħ	н	I
表-1 (つづき)	RS	- 9	- G	ජි	Ę.	ا ب	ð.	- <b>б</b>	FD .	- CH <sub>3</sub>	á.
- 第-	R4	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3	4 <sup>Z</sup> 71		8 7 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1 × 1	4 7 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2			*\frac{2}{1} \\ \frac{2}{2} \\ \frac{1}{2} \\ \frac	KN I	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	( ) [ [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
	R2	н	æ	н	Œ	н	Ħ	Ħ	E	Œ	ш
	R1 R2	Н	æ	æ	ж	#	н	H	耳	æ	н

【0030】 【表16】

	.										
	Ţ	m	M	e.	М	ĸ	ю	ť'n	m	м	εn
	۳-	-	-	-	-	-	-	<b>3</b> 44	-	<b>.</b> ~	-
-	Ÿ	ir.	<b>†</b>	, <b>©</b>	IP OP	——————————————————————————————————————		- -	-CH <sub>3</sub>		
	R7	Ħ	н	Ħ	#	щ	<b>H</b>	Ħ	ш	Œ	I
	R6	н	н	H	æ	H	H	田	T	ж	я
ਲー1 (つびき)	RS	- के	Ę.	ا ص	eg.	fb.	Đ.	- -	ب ب	-CF	- G
P 11	R4	~(CB <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )_{CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ),4CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>
	R3	(Z)   S	4 X 1 X X X X X X X X X X X X X X X X X		e N Z	3-11/2	( Z   E	€ <sub>N</sub> IN	3-N-E	3-N-8	K Z I
And a first section of the second section of the second se	R2	н	Œ	æ	Ħ	ĸ	I	Ŧ	ж	正	Ħ
	R1	<b>ב</b>	щ	Ħ .	#	æ	Ħ	丑	Œ	I	Œ

[0031]

【表17】

	-	73	64	61	64	7	2	7	2	2	73
-											
ere den en e	*		1		-	-	-	1	1	-	_
and considerate that we have a second or the second of the	Y	. ©	<b>\rightarrow</b>	P		——————————————————————————————————————		<b>P</b>	Oct.		
	R7	Æ	Ħ	Ħ	н	æ	Ħ	Ħ	Œ	н	н
	R6	ж	Ħ	Ħ	н	H	I	н	Ħ	Ħ	н
表-1 (つびき)	R5	_ CH3	ච්	fb.	-04	-CH	, E	£	H.	-CH <sup>3</sup>	CH <sub>3</sub>
	R4	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(Œh <sub>2</sub> }4Œħ3	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>5</sub>	"(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ),4CH <sub>3</sub>	-(CH)/CH²	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3	6 Z II	6 21 6 25 1	AN NA	- 4 - 1 - 2 - 11	6 N   4 N   N   N   N   N   N   N   N   N	6 X 1 X	4 X X X X X X X X X X X X X X X X X X X	4 X X X X II	4 Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	4 X X X X X X X X X X X X X X X X X X X
	R2	н	Е	ш	Ħ	<b>#</b>	Ξ.	耳。	æ	ж	H
	R1	д	E	Ħ	ж	н	Ξ	н	д	Ħ	н

[0032]

【表18】

J	-	rı	ç	٦	m	ю	ez.	m	æ	m	æ	en
	**************************************	п	-	-	-	1	<del></del>	7	-	÷		
THE PROPERTY OF THE PROPERTY O	Y		ָ ר	) <sup>5</sup>		<u>Б</u>	⊕ - - - - -	P E	, (P)	O F	, <del>j</del>	Ģ Ģ
	R7	Ħ	þ	q	ш	ш	æ	I	Ħ	щ	Ħ	æ
	R6	ľ	Þ	r.	r	н	Ħ	н	н	<b>н</b>	π	ж
表-1 (つづき)	R5	<b>ජි</b>	٦ . ا	É	- G	- ED-	ED .	_CH <sub>3</sub>	ච්	Ę	Ð	-сн³
投	R4	ජීව ( <u>ජ</u> ව) –		(Ch2) 4Ch3	~(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	_(Œ <u>1</u> ),{Œ1 <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	_(CH2),4CH3	−(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3	€ Z Z	] ] [	Z]  	6 N − 4 N −	4. X. X. X. X. X. II. X.	6 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N	<b>€</b> Z11 Z12 Z13	4 Z Z Z JI	& ∑!   ^ Z   1 Z	6 X II	4 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
•	R1 R2	Ħ	<b>:</b>	I.	I	н	ж	н	н	Ħ	н	Ħ
	R1	ш	;	I,	ж	#	Ħ	×	×	æ	Н	Ξ

[0033]

【表19】

R5   R6   R7   Y   K   K   K   K   K   K   K   K   K	
R5 R6 R7 Y   Y   Y   Y   Y   Y   Y   Y   Y   Y	61
R5 R6 R7 -CH3 H H H H H H H -CH3 H H H H H H -CH3 H H H H H H H H H H H H H H H H H H	
R5 R6 -GB3 H	#   
本 1 (つづき) RS 「母」	I
	I
	Ę
	-(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>
	STN
7 0CH 7 0CH 7 0CH 7 0CH 7 0CH 7 0CH	roch roch
	Ξ,

【表20】

[0034]

	-	7	2	63	63	п	ы	<b>6</b> 4	ry.	<b>1</b> 71	7
	ж.	-		-		-	-	يعنب		-	-
	Y	<sub>11.</sub>		P	5	——————————————————————————————————————		<b>\(\hat{\phi}\)</b>	CH3 CH3		CH <sub>3</sub>
	R7	Ħ	Ħ	Ħ	æ	Ħ	Œ	E	æ	Ħ	н
	R6	н	Ħ	π	æ	Ħ	Ħ	щ	ж .	æ	н
-1 (つづき)	R5	- C43	Ę.	-G	ਸ਼ੁੰ	ž i	- CH <sub>3</sub>	ا <u>رط</u> ج	i Gi	- G.	- <del>ب</del>
表	R4	−(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ).4CH <sub>3</sub>	$^-$ (CH <sub>2</sub> ) $_4$ CH <sub>5</sub>	—(CH₂),4CH₃	∸(Ch <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ).4CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	<sup>—</sup> (Œ½),4Œ3	—(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3	ار ال	S-N-S	S-N N-S						SI Z	VIN N
	R2	2→ oct	2-0CF3	£ 0CH²	2—0CH	7-0CH	r Po	2—0GH	7- 200-	r Poch	₹ £oc£
	R1	エ	, н	Ħ	Ħ	Ħ	Ξ	æ	н	H	щ

[0035]

【表21】

	_	ч		64	64	79	c4 ,	7	~	7	7
	ж.	-		7		1	-	-	-	_	
					_	CH <sub>3</sub>			æ æ	H 3	H 3
	¥	ц. <del>(</del>	<b>\$</b>	ڼ و	0	φ̈́	₽ E	<sup>₹</sup>	Ø		Ď
	R7	Ħ	Œ	н	Ë	I	Œ	æ	H		Ħ
	R6	Н	н	н	. #	Ħ	н	н	ж		H
ر الله (الله											
表-1 (つづき)	RS	Ę	ੇ ਉ	E	, E	Ą	ទ័	Ę	-G	້ສົ່	F
茶		ජි	ි ජි	Н	ਲੁੰ	£	Ð	Ą	CH <sub>2</sub>	G.	, CH <sub>3</sub>
	<b>R</b> 4	—(CH),(CH <sub>3</sub>	(CH),(CH,	_(Œ),{Œ,	-(CE2)	~(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	"(CH2)4	_(CH <sub>2</sub> )_4	-(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	—(CH2)_4CH3
	R3	é Z	7 6 Z					( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )			( )   S
		Ħ	ී ජි	' F	ť	<del>ව</del> ්	£	f	£	£	CH,
	R2	7	, , ,	, <del>1</del> 00-7	. ō_2	<u>r</u>	ŕ	Z-OCH,	2—0CH	2—0CH	Z OCH
	R1	Ξ	. #	Ħ	<b>E</b>	ш	я	Ħ	æ	щ	Ħ

[0036]

【表22】

and the second of the second o		THE STATE OF THE S		来 - 1 (つづき)				-	THE RESERVE THE PROPERTY OF THE PERSON OF TH
R.	R2	R3	R4	SS	R6	R7	Y	אר	-
ľ	2—0CH		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	н	Ħ	. <b>P</b>	<b>,</b>	m į
Ħ	2—0CH		(CH)\dH	Ę.	ĸ	Ξ	<b>\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{</b>	-	m
H	7—осн		_(CH₂)₄CH₃	-G	Ħ	Ξ	P	-	ю
Ħ	2—0CH	S. S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Ħ	ш	0	-	ю
н	2—0CH	* ]	"(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	-G43	¥	Ħ	—Ooch3	-	m
Œ	£_ocн}		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-G	I	Œ		-	m
Ħ	ўосн <sup>3</sup>	S-N	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	ð	Ħ	H	<b>©</b>	-	<b>6</b> 0
Ħ	2—0CH	S-N	-(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	ť	. ш	Ħ	O CH <sub>3</sub>	-	m
Œ	2—0CH		_(cH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	-G <sub>3</sub>	æ	ヱ			en.
H	Z****OCH		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>		Ħ	н		-	ന

[0037]

【表23】

	-	m	т	m	т	W	w	m	m	m	က
	k	-	-	₩.	erd.	-	-		-		<b>⊶</b>
	¥	<u>u</u>		P		-O-och		O	Oct.		
	. R.7	<b>#</b>	Ħ	Œ	н	Ħ	Ħ	II.	Ħ	斑	ж
	R6	æ	<b>#</b>	<b>#</b>	Ħ	Ħ	щ	Ħ	耳 -	Ħ.	æ
聚一 1 (つびき)	R5	- CF3	- £	-CH	- Đ	£.	-03	-GF	-ca,	्. सु	- <del>G</del>
#R	R4	-(CF <sub>2</sub> ),4CF <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(Œ <sub>2</sub> )4Œş	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3		N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	S-N	√N-S NN		S-N-S		N-S	N-S	S I S
	. R2	н 2-осң	2—0CH	2-0CH	2—0CH	Z_och	2—осң	2—0CH	7-0CH	2—0CH	2осн
	R1	ж	Ħ	<b>ૠ</b>	ж	Œ	x	I	Ħ	π	Œ

[0038]

【表24】

	-		ю	ო	т	m	en	m	m	m	m	ю
	៷			Ħ	-	-	-	-	-	-	-	pi-s
	¥	ſI.	P	<b>\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{</b>	P	© ©	—О-осн		Î O	O CH		
	R7		я	щ	j <b>r</b>	н	E	Ħ	Ħ	Ħ	Ξ	I
	R6		ж	Ħ	Ħ	æ	I	H	Ħ	÷	#	Ŧ
表一1 (つづき)	RS		- CH <sub>3</sub>	I G	5	i.	n CH <sub>3</sub>	- G <sub>1</sub>	<u>ਦ</u> ਜ	-G-	- <del>C</del>	<b>-</b> G <sub>3</sub>
14(7)	R4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	−(Ct <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Ct <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	_(CH₂) <sub>4</sub> CH₃	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	T(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3		( Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z	6 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	6 X I	6 K K K K K K K K K K K K K K K K K K K	6 K Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	6 NIN	ANIN N	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	¢ Z Z	( Z )   C   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z
	R2		2—0CH	£_ocH	2-OCH	2-0CH	7-0CF	2—0CH	2—0CH	2—0CH	2—осн	2—0CH
	KI		Ħ	, H	ж	π	H	Ħ	Ħ	н	エ	Ħ

【0039】

【表25】

I	1										
	-	7	7	7	61	74	C)	74	7	0	64
	ĸ	-	-	-	П	-	-	p-ref	,	pang	. ←
	¥	P	<b></b>	(P)	<b>Φ</b>	(P	©	9	φ	©	<b></b>
	R7	æ	Ħ	Ħ	н	E	н	****	<u></u>	Œ	E
	R6	Ŧ	н	ж	<b>H</b> .	斑	Н	Н	н	Ħ	н
叛一1 (のびき)	RS	ОСН3	-OCH3	-och	-OCH	-och	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-och	-осн
#R	R4	—(CH <sub>2</sub> )3CH <sub>3</sub>	$-(CH_{2/2})CH_{3}$	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	E E	ж	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH 3	ш
	R3	«ŽJ	<b>(</b> )			<b>(</b> Z)	Zi z	√N-S NN	VI N I N	S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	S-N NN NI
	R2	2-0CH	2осн	2—осн	2 OCH	2-0CH	2—осн	5—осн}	2—0CH	20CH	Z0CH
	R1	д	ш	щ	I	Ħ	Œ	ж	Ħ	Ξ	Œ

【表26】

[0040]

	_	74	71	64	74	2	64	61	и	.4	7	74
	24	-	para	1	-	ы	-1		Ħ		-	
		P	P	<b></b>	P	P	P	P	Ŷ	Ŷ	P	Ŷ
	R7	н	Ħ	I	Œ	Ħ	Ξ	Ħ	н	Ē	Ħ	耳
	R6	н	н	#	н	Ħ	Ħ	Ξ	н	Ξ	ш	I
表-1 (ひびき)	RS	- GCH3	-осн	-0CH <sup>2</sup>	-0CH,	-0CH3	-0CH3	-0CH	—осн,	-0CH	-0CH3	"ноо-
THE	R4	—(cH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	$-(\mathrm{CH}_{22})_{\mathrm{CH}_{3}}$	—сн <sub>2</sub> сн <sub>3</sub>	- CH	ж	—(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	—(сн <sub>2)</sub> сн <sub>3</sub>	$-(CH_2)_2CH_3$	—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	P.	Ξ
	R3	6 H Z	S-N-S	& ZZ	6 Z Z Z	S II N				4-10-4		O-Z-V-
	R2	н 2—осң	2—осн	2—0CH	2-0CH	2 OCH	Ħ	Ξ	н	н	ж	н
	R1	Ħ	н	щ	н	æ	Ħ	Ħ	Ŧ	Ħ	ĸ	ж
041]	, ,						【表	27]				

[0041]

表ー 1 (つづき)	R4 R5 R6 R7 Y K	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> —OCH <sub>3</sub> H H	$-(CH_{23})_3CH_3$ $-OCH_3$ H H $-OCH_3$ 1	$-(CH_{21})CH_{3}$ $-0CH_{3}$ H H $-\bigcirc$	$-CH_2CH_3$ $-OCH_3$ H H $-CO$	—сн <sub>3</sub> —осн <sub>3</sub> н н —	н —осн, н н —	~(CH₂)₄CH₂ —OCH₃ H H —O	$-(CH_{23}GH_{3} - OCH_{3} + H + -\bigcirc$ 1	$-(CH_{22}^{})_2^{}CH_3^{}$ — $OCH_3^{}$ H H $-\bigcirc$	$-c_{H_2}c_{H_3}$ — $och_3$ H H $-\bigcirc$	$-c_{H_3}$ $-c_{G_4}$ $H$ $H$	H — $OCH_3$ H H $\longrightarrow$ 1 2
		Œ	ĸ	Ħ	I	I	Ħ	н	н	Œ	ж	úd	
	RS	—0CH <sub>3</sub>	-och	-och,	-och,	-ocH <sub>3</sub>	-осн	-0CH3	10CH3	-осн,	—осн,	-och,	-осн,
*	R4	_(CH <sub>2</sub> )_(CH <sub>3</sub>	$-(\mathrm{CH}_{23})_{\mathrm{CH}_{3}}$	$-\!$	—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	н	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	$-(\operatorname{ch}_{Z_3}^{}\operatorname{ch}_3^{}$	. —(СН <sub>Z</sub> 2СН <sub>3</sub>	—ch <sub>2</sub> ch <sub>3</sub>	—СН	I
	R3	$\bigcirc^{4}_{N}$	$\bigcup_{N=1}^{4} \mathbb{Z}$	Oz Z	ON NO PERSONAL PROPERTY.	$\bigcup_N^{-1} \bigvee_{N}^{-2}$	\rightarrow \frac{1}{\rightarrow \frac{1}{\rightarr	$\left\langle \bigcup_{N} \sum_{N} \right\rangle$	$4$ -och $_2$	$\left\{ \bigcap_{N} \left\{ \bigcap_{N} \right\} \right\}$	$4$ -OCH <sub>2</sub> $-\langle \bigcirc \rangle$	$\leftarrow \text{OCH}_2 - \left( \bigcirc \right)$	(O)—, HOO-4
	R2	н	æ	н	Ħ	Œ	н	æ	茁	Œ	Ξ	Ή	Ħ
	RJ	н	Ŧ	Ħ	×	<b>E</b>	Œ	Ħ	æ	Ħ	æ	I	ı

【0042】 【表28】

		m	en	m	т	m	ю	E	ဗ	en.	m
	ķ	peret	<b>-</b>			g-rel	-	-	-	<b>-</b>	
	Y	<b></b>	<b></b>	0	P	9	<b>Θ</b>	P	P	P	P
	R.7	н	H	· <b>E</b>	Ħ	Ħ	<b>표</b>	Ħ	ж	Ħ	н
	R6 .	エ	Ξ	五	Ħ	н	н	H	Ħ	Ħ	Ή
数   (つづき)	RS	OCH3	-осн	-0CH3	-0CH3	-0CH3	-0CH <sub>3</sub>	-och	-0CH <sub>3</sub>	-осн	-0CH <sub>3</sub>
<b>抗</b>	R4	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	$-(cH_{\chi_2}^{}cH_3^{}$	—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	· #	$-(\operatorname{ch}_{23}\operatorname{ch}_{3}$	$-(\mathrm{CH}_{2^2}^{}\mathrm{CH}_3^{}$	—сн сн	£ E	н
	R3		€ N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	S-IN-S	S-S		N-S N-S	S-N-S	CN-S	N-S N-S	VI N
	R2	2—0CH	2—осн	2—0СН	2—осн	2—0CH	2—осн	2-OCH	2—0CH	2—осн	2—осн
	R1	æ	н	H	н	Ħ	н	н	Œ	н	¥

【表29】

[0043]

	_	es.	m	m	m	m	en.	'n	m	m	m	٣
	ж		, rend	<del></del>	1					. <del></del>	<del></del>	<del>.</del> i
	<b>,</b>	P	P	Ŷ	<b>Ф</b>	φ		0	0	<b>P</b>	<b>Ф</b>	<b></b>
	R.7	н	æ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	ĸ	æ	Ħ	Ħ	포
	R6	Ħ	æ	Ħ	Ħ	Ŧ	æ	н	Ħ	囯	Ħ	н
数一1 (りびお)	RS	-OCH3	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-ocH <sub>3</sub>	осн	-осн	-och,	-осн,	осн	-0CH <sub>3</sub>	ОСН,
w w	R4	—(CH <sub>2</sub> ) CH <sub>3</sub>	$-(\mathrm{CH}_{2/2}\mathrm{CH}_{3}$	—ch <sub>2</sub> ch <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	æ	—(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	$-(\operatorname{CH}_{23}\operatorname{CH}_3)$	$-(\mathrm{CH}_{22})_{\mathrm{CH}_{3}}$	TCH_CH3	E T	æ
	B	6 Z JI	Ž Ž	S II	ANI-S NI-N							
	R2	1 2-0CH	2-0CH	2-0CH	FD0-Z	ў—осн <sup>ў</sup>	Ξ	Ħ	æ	н	π	Ħ
	R1	斑	æ	¥	Ħ	E	н	æ	н	н	ж	<b>#</b>
4]							【表	30]				

[0044

													1
	_	m	3	M	m	lu.t	М	m	ю	м	ю	E.	m
	يد	-	-	-	-	-	-	-		-	-	F	ī
	*	0	<b></b>	<b></b>	P	P	<b></b>	P	P	Ŷ	Ŷ	P	· φ
	R.7	н	ĸ	圧	Œ	щ	II	н	Ξ	#	Ξ	Ħ	ж
	R6	Ξ	Ξ	I	н	ĸ	#	Ħ	Œ	Œ	щ	н	æ
戦ー1 (しんが)	R5	-осн,	-OCH <sub>3</sub>	-OCH,	-осн	EDO.	-OCH <sub>3</sub>	-0CH	-осн,	-OCH	0CH3	0CH3	-OCH,
	R4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(СН <sub>2</sub> ,СН <sub>3</sub>	$-(CH_{2/2}CH_{3}$	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-сн	н	~(CH <sub>2</sub> )_CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>23</sub> CH <sub>3</sub>	$-(\mathrm{CH}_{\chi_2^\mathrm{CH}_3}$	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Œ
	R3	O'N'- 4		Oz	Oz Oz	ON NO N	\rightarrow \frac{\z}{\z} - \frac{\z}{\z}	$4-0$ CH $_2$ $-\frac{1}{N}$ $\frac{1}{N}$	$4-OCH_2$ $\sim N_2$	$\leftarrow 0$ CH $_2$ $\sim 0$ O	$4-0$ CH $_2$ $\stackrel{\bigcirc}{\sim}$ $N$	$4$ -och $_2$ $\bigcirc$	$4$ -OCH <sub>2</sub> - $\sqrt{O}$
	R2	Œ	æ	æ	Ħ	Ħ	I	æ	Ħ	I	Ξ	Œ	圧
	R1	¥	×	エ	Œ	Ħ	足	± [=:01	Ξ.	×	ュ	щ	I
5]								【表31	. 1				

[0045]

	-	74	и.	7	7	7	7	7	74	64	64
	ىد	-				<del></del>		1			1
A plant and a	X	<b>©</b>	<b></b>	P	P	P	©	P	©	©	©
	R7	ш	н	н	н	н	≖	귪	Ħ	ж	Ħ
	R6	Ξ	표	н	Ħ	æ	н	Œ	Œ	Ħ	Ħ
表一1 (つづき)	RS	— N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	– N(CH <sub>3</sub> ),	— N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )2	−N(CH₃)₁	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>J)2</sub>	−N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	─ N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
	R4	—(CH <sub>2)3</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	н	—(CH <sub>2</sub> )3CH <sub>3</sub>	$-(c_{12})_{213}$	—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	E HO	æ
•	R3	<b>~</b>	Ç Ç				. N. J.	\rightarrow \( \frac{1}{N} \rightarrow \\ \frac{1} \rightarrow \\ \frac{1}{N} \rightarrow \\ \frac{1}{	S-N-S	Z Z Z	S-My
	R2	z—осң	2—0СН	<u>z</u> —осн	2—осн		Z-0CH		<u>z</u> —осн	2-0CH	2—0CH
	R1	Н	Ξ	<b>I</b> I.	H	н	н	Ħ	ж	ı II	<b>±</b>

【表32】

[0046]

	<b>-</b>	m	m	ίū	m	ſĕ	ser.	ы	m	m	æn
	,×4	=	1		-	1	werd.	-1		-	
	*	Ŷ	P	Ŷ	P	0	<b>Φ</b>	©	<b></b>	0	
	R7	ж	æ	Ħ	Ħ	Ħ	н	<b>#</b> .	五	Œ	Œ
	R6	##	H	æ	Ħ	Œ	Ħ	#	五	Ξ	<b>#</b>
表一1 (つづき)	RS	-N(CH <sub>p</sub> ) <sub>1</sub>	N(CH <sub>J)2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )2	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>y)2</sub>	— N(СН <sub>-)/2</sub>	— N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	.—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
#	R4	$-(\operatorname{CH}_{23})_3^{\operatorname{CH}_3}$	$-(CH_{22}CH_{3}$	$-\text{CH}_2^{\text{CH}_3}$	-CH <sub>3</sub>	н	—(CH <sub>2</sub> )3H <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Сн	щ
	R3		W. T.				S. J. N. J.	% ∫ ZZ IZ	SIN N	N − S I Z I Z	~ i NZ
	R2	н 2—осн	7 0CH	2 <b>-</b> 0CH	2— och	2 OCH	2—осн	2-0CH	2—осн	2—осн	2-0CH
	RI	д	ш	H	I	田	π	Ħ	н	π	н

[0047]

【表33】

	-	74	2	7	6	7	7	14	6	7	п	Ø
***************************************	K	part	1	1	-		1	-		-	-	
	Y	<b>©</b>	<b>φ</b>	P	<u></u>	<b></b>	<b></b>	<b></b>	0	<b></b>	0	<b></b>
	R7	н	Ħ	Ħ	Œ	н	ĸ	×	Ħ	н	Ħ	x
	R6	m	н	н	н	Ħ	Ħ	Ħ	I	ш	н	н
表一1 (つづき)	RS	– N(CH <sub>3</sub> )2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	– N(CH <sub>2</sub> ),	-N(CH <sub>2</sub> )	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	- N(CH <sub>3</sub> )2	-N(CH <sub>2</sub> ),	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3)2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH)
PALL	R4	—(СН <sub>2)</sub> СН	—(CH <sub>22</sub> CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH	Ħ	—(CH <sub>2</sub> ),4CH <sub>3</sub>	—(сн <sub>2)</sub> сн <sub>3</sub>	$-(\mathrm{CH}_{2/2}^{}\mathrm{CH}_{3}^{}$	—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	- GH	×
	R3	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	S. I. S.	( Z )   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z	2   N   N   N   N   N   N   N   N   N	S-N-S						
	R2	7-0CH	7-0CH	2— och	7-0CF	7-0CH	旺	æ	æ	æ	н	æ
# 10 mm	R1	Ħ	ш	н	I	压	æ	፟ጟ	π	Ŧ	я	Ħ
3]							【表	34]				

[0048]

	-	æ	m	w.	m	ю	ĸı	w	m	m	m	m
	k	-	<b>⊷</b>	-		1	-	==	-	1	-	-
	¥	· (p)	P	<b></b>	Ŷ	©	<b></b>	Ŷ	φ	Ŷ	<b></b>	<b>P</b>
	R7	I	н	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	ш	Ħ	æ	æ
	R6	Ħ	н	Ħ	ж	н	Ħ	æ	Ħ	н	н	I
表-1 (つづき)	RS	—N(CH.3)2	-N(CH <sub>3</sub> )2	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	— N(CH₃)₂	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	- N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—N(CH₂)₁
	R4	—(сн <sub>2)</sub> сн <sub>3</sub>	—(сн <sub>22</sub> сн <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	£ .	Ħ	-(CH)4CH3	(CH <sub>23</sub> CH <sub>3</sub>	$-(\mathrm{CH}_{2/2}^{\mathrm{CH}_3}$	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH	н
	R3	«N⊢S NN N	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	S N S	2 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	€ N   N   N   N   N   N   N   N   N   N						
	R2	н 2—осн	2-0CH	осн	z-och	2—0CH	<b>2</b> 5	æ	Ħ	ж	Ħ	н
	R1	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	I	Ħ	Ħ	耳	Ħ	互	æ
 	, ,	ı						2 E 1				

【0049】 【表35】

	-	8	81	63	63	2	64	74	73	6	2	61	74
	ید	1	-	1	1	-	-		-	-	1		-
МВАУ ОНДУГРАТИТЕ В МЕНТЕТ В В МЕН	λ	P	P	<b></b>	P	Ŷ	Ŷ	Ŷ	Ŷ	Ŷ	<b></b>	φ	©
	R7	×	Ħ	Ħ	E	Ħ	Ξ	Œ	π.	Œ	扭	x	н
	R6	Ħ	Ϊ	Ħ	I	æ	æ	æ	æ	æ	<b>±</b>	Ħ	Ħ
表-1 (つづき)	R5	- N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	−N(CH <sub>3</sub> )₁	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )	– N(CH₃}	−N(CH-2}	-N(CH <sub>2</sub> ),	N(CH₃),	-N(CH <sub>3</sub> )2	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH3)γ
1417	R4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>23</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>22</sub> CH <sub>3</sub>	—сн сн	-CH <sub>3</sub>	щ	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	ĸ
	R3							-0CH <sub>2</sub> -	-OCH <sub>2</sub> -O	-0CH <sub>2</sub> -(O)	$ OCH_2 \longrightarrow O$	$-$ och $_2$ $\bigcirc$ $N$	$-$ OCH $_2$
	R.2	<b>.</b> #	x	ĸ	Ξ	Ξ	ï	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Œ
	R1	耳	Ħ	ж	ж	出	I	Ħ	±.	×	Ħ	æ	н

【0050】 【表36】

	1	٣	т	М	en	m	m	m	£	m	m	£,	44)
	k	-	-	-		-		-		-	<b>,</b>	-	-
	¥	φ	P	<b></b>	Ŷ	Ŷ	Ŷ	Ŷ	<b></b>	P	Ŷ	Ŷ	9
	R7	×	¥	Œ	Ħ	Ξ	E	н	x	Ξ	Ħ	Ħ	Ħ
	R6	Ħ	I	Œ	Ħ	Œ	Σ	æ	æ	盂	Ħ	<b>#</b>	н
表一1 (のんぎ)	RS	-N(CH))	-N(CH <sub>3</sub> ),	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>y</sub> ) <sub>γ</sub>	−N(CH <sub>y)1</sub>	-N(CH <sub>J</sub> )	-N(CH <sub>3</sub> )3	-N(CH <sub>y)1</sub>	-N(CH <sub>J)2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	−N(CH <sub>3</sub> )₁	-N(CH <sub>1</sub> ) <sub>2</sub>
	R4	_(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> )3CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Сн	¥	~(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	—(сн <sub>23</sub> сн <sub>3</sub>	—(сн <sub>22</sub> сн <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH	н
	R3							$-$ OCH $_2$ $\sim$	OCH <sub>2</sub>	- och _ O	$ OCH_2 \longrightarrow N$	- OCH NOCH	$- \text{OCH}_2 \xrightarrow{\text{OO}}$
	R2	Œ	Ħ	江	I	×	æ	æ	æ	E	Ħ	Ħ	Ħ
	R1	н	æ	ĸ	¥	ጃ	æ	Œ	Ŧ	Ħ	洱	· #	æ

【0051】 【表37】

	_	64	£4	74	2	74	6	2	2	N	61
	۳۲	-	-	<b>.</b>	-	-		1	1	-	
	¥	Ŷ	<b></b>	P	Ŷ	P	Ŷ	P	Ŷ	Ŷ	<b></b>
	R7	Ħ	Н	H	Ħ	æ	Ħ	н	H	Ħ	н
	R6	Ħ	Ħ	Œ	H	н	Ħ	н	Ħ	Ħ	Ħ
表一1 (つづき)	R5	- 03	- CH3	- CH <sub>3</sub>	1043	-CH3	-043	-CH <sub>3</sub>	- 043	-G3	-त्मु
	R4	ĸ	ĸ	ж	Ξ	д	н	Ħ	н	н	H
	R3	√N − 4	_ ×	$\bigcup_{N=1}^{N-1} A$	4-N N-4	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	~ N - 4	$4 - N \longrightarrow CH_3$	4 0	4-0CH <sub>2</sub>	4-0CH <sub>2</sub>
	R1 R2	Œ	н	н	Ξ	Œ	Œ	Ħ	Н	Ħ	н
	R1	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	<b>#</b>	E	н	н	, III	표 ·

【0052】 【表38】

	-	m	(°)	m	ก	ťΊ	en.	m.	m	m	rs.
	צ	1	<del></del>		-	-	-	-		-	-
	≻	<b></b>	P	<b></b>	φ	<b></b>	φ	φ	φ	<b></b>	<b></b>
	R7	Ħ	Ħ	н	Ħ	Œ	н	Œ	Œ	皿	Ħ
	R6	Œ	Ħ	н	ш	æ	н	н	Ħ	н	н
表-1 (つづき)	R5	na,	-cH3	_CB	- СН	_CH	E	-G	ť	- CH3	-CH <sup>3</sup>
#8	R4	표	<b>#</b>	ш	н	Ħ	н	н	н	щ	Ħ
	R3	4 —N N — 4		\rightarrow \times \rightarrow	N 1 4 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N	4 \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	4 \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	4 – N – CH <sub>3</sub>	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	4-ocH <sub>2</sub>	4-ocH <sub>2</sub>
	R2	. 4 н н	E	Ħ	Ħ	Ħ	H	Ħ	<b>H</b> .	Ħ	Ħ
	R1	н	Ħ	н	王	エ	Ħ	Ħ	н	н	Ħ

[0053]

【表39】

	-	74	ú	2	a	7	7	7
	٠Ł	-	-	1	1	,	П	
	λ	©	©	<b></b>	P	φ	©	<b>©</b>
	R7	Ħ	I	ш	æ	æ	Ħ	五
	R6	Ħ	Ħ	五	æ	æ	Ħ	Ħ
表-1 (つびき)	RS	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	-CH3	-G <sub>3</sub>	Ę	<b>f</b> D.	- CF3
表	R4	Ħ	<b>.</b>	н	æ	E	斑	н
	R3	AN OF PEOPLE	N 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	4 Z − 4 E − 2 Z − 2	<u> </u>	€ <sub>x</sub> 】	1 5 2 E	6 N L
	R1 R2	Ħ	Ħ	I	я	五	æ	<b>H</b>
	R1	æ	π	Œ	Œ	н	н	Ħ

【0054】 【表40】

				戦-1 (つびき)				-	
R1	72	R3	<b>R</b> 4	R5	R6	R7	¥	ᅺ	1
Œ	н	HO HO	in i	- CH <sub>3</sub>	ж	н	<b></b>	-	m
Ξ.	н	Z TO G	x	- C <del>J</del>	ĸ	, <b>±</b> .	Ŷ		w
耳	I	Ę ęż j	н	-c#³	Ξ	н	<b></b>	-	m
н	н	4 ~ ~ ~	Ħ	<del>10</del>	н	щ	<b>©</b>	∺	m
н	н	é. K. P. P.	н	- CF	ш	##	<b>P</b>	-	m ,
н	Ή	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	ш		Ħ	I	<b></b>	-	<b>m</b> ·
Ħ	Ħ	A L	¥	HO.	±	н	φ	1	ርሳ

【0055】

【表41】

ļ										
	1	2	74	М	7	64	7	171	74	. 4
,	k	-	-	-	-	-		<b>-</b>	1	
	Å	<b></b>	<b>©</b>	P	©	©	0	<b></b>	©	9
	R7	Ħ	斑	н	ж	н	н	Ħ	ш	н
	R6	Ξ	Ξ	ж	Ħ	Ħ	н	ж	Ħ	д
表1(つづき)	RS	( <del>p)</del>	- CH	- CF3	- œ3	ર્ફે	- CF3	-CH3	-G	, <del>(b</del> -
	R4	¥	н	ж	Ħ	æ	н	н	斑	ш
	R3	¢ ]	3-8	1 4 N N N N N N N N N N N N N N N N N N	N Z	N Z Z	√1 × × × × × × × × × × × × × × × × × × ×	₹.X .X. 		δ.Σ.Σ Δ.Σ.Σ
	R.2	щ	ш	エ	ж	표	五	ж	Ħ	I
A. A	R1 R2	ш	ж	Ħ	. E	포	æ	Ħ	н	Œ

【0056】

【表42】

	-	m	м	т	٣	eh	es	m	m	es
	ᅶ	_	-	-	<del>-</del>	-		-	1	
	¥	P	P	©	©	Ŷ	Ŷ	P	P	Ŷ
	R7	Ξ.	н	Ħ	ĸ	Ħ	æ	ш	Ħ	н
_	R6	æ	Ħ	I	ĸ	Œ	Œ	Ξ	Ή	н
表-1 (つづき)	RS	, g,	- CH3	<b>.</b>	- CEP	eg.	-CH <sub>3</sub>	- CF3	- तम्	- G <sub>1</sub>
	R4	苯	н	Ħ	н	ж	н	н	Ħ	·#
	R3		₹ <u>7</u>	* ]		ZZ I ZZ	2.X	2 71 2 - 2 1	E Z JI	6 x J
,	72	Ŧ	<b>ж</b>	æ	н	ш	Ħ	Œ	##	æ
1	R1	н	н	Ħ	щ	<b>T</b>	· #	Ħ	æ	æ
]						【表4	<i>3</i> ]			

[0057]

【表43】

表-1 (つづき)	R4 R5 R6 R7 Y k	H $-Gt_3$ H H $-G_0$ 1 2	н −сн <sub>5</sub> н н −С	.н −сн <sub>3</sub> н н —⊖ 1 2	н −Съз н н ⊖ 1 2	н -Ф5 н н -О 1 2	H $-CH_3$ H H $-\bigcirc$ 1 2	н — СН3 н н — С	н Сф. н н н
	R6	ц	н	· <b>표</b>	д	н	н	I	ī
モー1 (つづき)		- CF <sub>3</sub>	_ <del>g</del> _	- cr <sub>3</sub>					
The	R4	ц	н	äά	ш	н	н	<b>.</b>	ā
	R3	O_N - S - 4	Ø <sub>N</sub> s−4	4-8	4-5-1	$\frac{1}{2} \sum_{s=1}^{N} \frac{1}{s}$		2 - 4 N	[ z=
	R2	H H	н	н	Œ	Ħ	. н	Ħ	
	R1	Ħ	æ	Ξ	Œ	, <b>E</b>	足	Ħ	;

[0058]

【表44】

	-	m	m	ιn	ю	n	n	m	'n
	k	1		-	1	1	1	-	-
	Y	©	Ŷ	0	Ŷ	φ	P	P	©
	R7	н	Ħ	Ħ	Ħ	H	н	н	<b>Ξ</b>
	R6	н	н.	, <b>#</b>	ж	Ħ	<b>#</b>	Ħ	æ
表一1 (つづき)	RS	- 043	-CH3	£5.	ĘD-	ਝੁੰ	- CH	- CH <sub>3</sub>	- С <b>н</b> 3
	R4	ц	ж	Ξ	н	ĸ	Œ	ш	ш
	, R3	_S − 5 − 5 N	(ON N N N N N N N N N N N N N N N N N N	4 − s C S	1 s - 4	4 - s \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	I N S − 4 H	LN No.	Z 2-4
	R2	Н 4	ж	Ħ	н	н	н	Ħ	Œ
	<u>۳</u>	Ħ	æ	æ	н	#	н	н	Œ

【0059】 【表45】

	1						-				
	-	6)	61	64		73	2	63	п	14	171
	٧.	-	-	-	-	<b>.</b> →		-	-		<b>~</b>
	<b>&gt;</b>	©	0	P	P	P	P	<b></b>	<b></b>	Oct.	-CH <sub>3</sub>
	R7	н	Œ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	ы	五	н
	R6	ж	Ħ	E	Ξ	Ξ	H	n	II.	н	Ħ
表一1 (つづき)	R5	-CH	Ę,	- CH	-CH3	_ <b>त्म</b> े	-G	। ਸੁ	- CH	−CH <sub>3</sub>	- CH
#A	R4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(СН <sub>2</sub> ),СН <sub>3</sub>	—(СН₃),СН₃	—(СН.),СН.	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	.—(CH <sub>2)4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2)</sub> 4CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(СН-), СН-3
	R3	4 -N N - 4	$\bigcup_N = -4$	$\bigcup_{N=1}^{N-4}$	\rightarrow \frac{1}{N} - 4	4 × × × × × × × × × × × × × × × × × × ×	4 × ×	4 —N CH <sub>3</sub>	4 0	4-0CH <sub>2</sub> -0	4-0CH <sub>2</sub> -
	R2	五	Ħ	Ħ	н	Ħ	н	ж	н	¥	표
	RI	. — 4 — Н	Ħ	н	н	Ħ	Ħ	н	н	ж	<b>走</b>

[0060]

【表46】

	1	т	w	т	e	m	ю	E	m	m	es
	AND AND SHARE AND AND SHARE SHARE										
	Ä	<b>1</b>	-		-	-			-	-	F
	Ÿ	©	P	P	P	0	P	P	0	-О-сн,	-О-сн,
	R7	Ħ	н	н	н	I	H	Ħ	I	Ħ	Ħ
()	R6	н	四	н	н	<b>盂</b>	н	Ħ	Ħ	Œ	д
表一1 (つづき)	R5	- CH3	1 CH3	-CH <sub>3</sub>	-CH	- CH3	-CH3	-043	-CE	-G <sub>3</sub>	F G
AT	R4	(СН-),СН-	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(СН <sub>2)4</sub> СН <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(сн.),сн.	—(сн <sub>2</sub> ),сн <sub>3</sub>	—(сн <sub>3</sub> ,сн <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ),CH <sub>3</sub>	(Сн³,Сн³	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>
	R3	Q N − 4	4 5	$\bigcirc^{N-4}_{N}$	N-4	4	4 - X	$4-N$ $CH_3$	4 (°)	4-ocH <sub>2</sub> -	4-0CH <sub>2</sub> -
	R2	Ħ	Ħ	Ħ	н	н	щ	Ħ	Ħ	<b>E</b>	I
	R1	н	Œ	I	E	Ħ	Ħ	'n	H	н	н

【0061】 【表47】

	1	М	8	64	6	6	64	22
	¥			-	-	<del></del>	-	~
	Y	P	<b></b>	Ŷ	©	©	Ŷ	Ŷ
	R7	н	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	н	I
	R6	щ	ш	Ξ	н	н	Ħ	Ħ
坂一1 (つびき)	RS	ච <u>්</u>	ť	Ą		- CH	Б-	- 04
, K	R4	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	(СН <sub>2)</sub> СН <sub>3</sub>	—(СН.),СН.	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	-(сн₂),сн₃	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>1</sub>	(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>
A CANADA MANAGAMAN MANAGAMAN A CANADA	R3	N N OH	€ N − 4 E	2.4×]	1  -  -  -	* <u>J</u>	^ N √ N √ N E	* 1 = 4 = 4 = 4 = 4 = 4 = 4 = 4 = 4 = 4 =
	R2	Ħ	æ	н .	<b>=</b>	Ħ	н	Ħ
	<b>R</b> :	<del>1</del> Н	н	Ħ	æ	Ħ	я	ж

【0062】 【表48】

		m	м	m	m	m	m	m
	k	-	-	p=c	. =		<del></del>	-
	Y	Ŷ	<b></b>	Ŷ	<b></b>	<b></b>	Ŷ	P
	R7	斑	Ħ	표	н	щ	Σ	Ħ
	R6	<b>x</b>	щ	н	Ħ	Ħ	н	æ
表-1 (つづき)	S	- G	Ð	- CF	- Cty	- CF	<del>ව</del> ්	- CH3
	R4		—(СН <sub>2),</sub> СН <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(СН <sub>2</sub> ),СН <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>
	R3	6 J. E.	F. T. F.	<u></u>		*_1 6	é J	\$ Ja
	R2	ш	Н	Ŧ	н	<b>H</b>	н	щ
	R1	Œ	н	×	н	щ	Ή	#
·	•				【表4	. 9]		

[0063]

-	1									
		64	79	7	74	<b>6</b> 1	8	8	64	61
	k	_	-	-	-		1			-
	<b>&gt;</b>	-О-сн	(P)	-О-сн,	→CH,	ф О	Oct.	ф-	-CH3	—(D)-(H)
	R7	Н	н	Ħ	н	н	æ	H.	æ	н
	R6	н	я	Œ	æ	Ħ	н	ж	Ξ	п
表-1 (つづき)	RS	<b>1</b> 0-	-CH	-to-	ъ́l	-G	Ð.	- CF	- C# <sub>3</sub>	CH
#8	R4	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(СН <sub>2,</sub> СН <sub>3</sub>	(СН2),СН3	(CH <sub>2)4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(Снудсн3	—(CH <sub>2</sub> ,CH <sub>3</sub>
	R3	~]] }	ر آ	, , ,	ZII.		14 N. Z.	Z 71 Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	€ 71 Z I E	₹ <u>Z</u>
,	23	π	æ	×	щ	æ	н	¥	Ħ	ж
	R1 R2	Ξ	Œ	æ	Œ	æ	ĸ	Ħ	H	н
4]	•					【表5	0]			

[0064]

	-				. '					
	1	м	e	m	m	<del>(1)</del>	м	en	m	m
	بح		-		-	1	P=4		***	1
	¥	-CH,	CH,	-О-сн,	Ф-сн,	-(O)-cH,	-CH,	O CH,	O CH,	(H)
	R7	Ħ	н	ж	Ħ	н	I	¥	Ξ	Ħ
	R6	, н	ж	Œ	Ħ	<b>#</b> `	н	x	н	H
表-1 (つづき)	RŠ	r CH <sub>3</sub>	<del>(</del> D)	1 Ct.	P CH	ф <u>-</u>	₽.	Ę,	-G	-G <del>1,</del>
	R4	—(CH <sub>2)4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(СН <sub>2</sub> ,СН,	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	····(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>
	R3	2-N-7	(Z)	v v v v v v v v v v v v v v v v v v v		3-10		Z ]   Z Z Z   C	₹ 711 2 2 2 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	¢ <sup>™</sup>
	R2	<b>#</b>	æ	н	<b>z</b>	æ	æ	ж	ж	н
	RJ	π	н	н	н	변	н	н	æ	Ħ

【0065】 【表51】

	_	N	23	73	. 4	ú,	7	7	73
	×	-			-	-	-		
	¥	φ	<b></b>	φ	Ŷ	©	9	<b>©</b>	φ
•	R7	д	ĸ	Ħ	Ħ	щ	Ħ	Ħ	н
(	R6	斑	<b>.</b>	. н	н	н	н	н	н
表一1 (つづき)	RS	-G	ਹੈ।	ਜੂਹ <sub>ਦ</sub>	- CH3	-CH <sup>3</sup>	£	- CH <sup>2</sup>	£ E
₩	R4	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(СН <sub>2,4</sub> СН <sub>3</sub>	—(CH <sub>3</sub> ,CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> )₄CH <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>
	R3	Q <sup>N</sup> -s−4	(S−8 −8 − 8 − 8 − 8 − 8 − 8 − 8 − 8 − 8 −	4-8	4-8	L 2 2 2 - 4	1 N S 4 A	2-4 2-4 2-4 2-4 2-4 2-4 2-4 2-4 2-4 2-4	4-S
	R2	æ	Ξ	Ħ	щ	##	н	<b>.</b>	E
	<u> </u>	土	be	Œ	ж	ж	Ħ	Ħ	<b>#</b>

[0066]

【表52】

表-1 (つづき)	R3 R4 R5 R6 R7 Y k l	$4-s-\bigcirc$ $-(CH_2)_4CH_3$ $-CH_3$ H H $-\bigcirc$ 1 3	$4-s - \langle O \rangle$ — (CH <sub>3</sub> ),CH <sub>3</sub> — CH <sub>3</sub> H H — $O \rangle$ 1 3	4—8 (СН <sub>3),</sub> СН <sub>3</sub> — СН <sub>3</sub> н н — О	$4-s$ $\begin{bmatrix} -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 & -1 $	$4-5$ $\frac{1}{s}$ $\frac{1}{s}$ $\frac{1}{s}$ $\frac{1}{s}$ $\frac{3}{s}$	$4-s$ $\frac{1}{N}$ $\frac{1}{N}$ $\frac{3}{N}$ $\frac{1}{N}$ $\frac{3}{N}$ $\frac{1}{N}$ $\frac{3}{N}$	$_4-s$ $_{N}^{\perp}$ $_{CH_3}$ $_{CH_3}$ $_{CH_3}$ $_{CH_3}$ $_{H}$ $_{H}$ $_{CH_3}$ $_{H}$ $_{H}$ $_{CH_3}$ $_{H}$ $_{H}$ $_{H}$ $_{H}$	4—s 1
	R3	() <sup>-s−4</sup>	\$~-8 N		4-8-1	1	Z S - 4 Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z	L N S − 4	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\
	R2	Œ	н	<b>.</b>	Ħ	Œ	II.	ж	Ξ
	R1	д	н	Ħ	료	Ħ	æ	<b>#</b>	I

[0067]

【表53】

	Y k 1	° °	0 0	0 0	° ° .	0 0	0	0 0	°		0 0	
	R7	æ	Ħ	н	¥	Ħ	Ħ	н	ж	н	ш	н
(字)	R6	ш	エ	Œ	Œ	Ħ	Ħ	н	Ħ	茁	ĸ	I
表ー1 (つづき)	R5	- CH3	CF	-03	ੰ ਦੀ	ච්	193	ig.	-CH	-ය	- CH	- CH3
	R4	₩'	ш	Ħ	##	Ħ	я	X	Æ	æ	ĸ	Ħ
	R3	4 -N N - 4	N − 4	$\bigcirc \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{n=1}^{N-4}$	4 \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	(z)	\rightarrow \sqrt{\sq}\exitt{\sqrt{\sq}}}}}}}}}}}} \simetinesetinesetint{\sqrt{\sq}}}}}}}} \exisinintimetint{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sq}}}}}}}}}} \exignignignesetin}}}} \exignigne{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sq}}}}}}}} \exignignigne{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sq}}}}}}}} \exignignignigne{\sqrt{\sq}}}}}}} \sqrt{\sint{\sintenti	4 - IV - CH,	4 0	$4-ocH_1$	4-0CH <sub>2</sub> -	2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 /
	R2	. н н 4-	#	I	н	æ	н	エ	五	Ħ	E	н
]	RI	н	斑	æ	茁	ж	E 【表	* 54]	缸	Ħ	Ħ	Ξ

【0068】 【表54】

			_									
			u	М	m	e.	n	m	ć,	m	<b>€</b> 3	ъ
	ĸ	0	0	0	0	0	0	0	o	0		0
	Y	φ	<b></b>	Ŷ	Ŷ	Ŷ	<b></b>	Ŷ	<b></b>	Ŷ	P	Ŷ
	R.7	Ħ	н	Ħ	Ħ	Ħ	Ξ	н	Ħ	×	Ħ	Ħ
	R6	н	н	ж	н	Ħ	щ	H	я	ж	ш	н
桜-1 (つびき)	8	ф.	ę.	-cH	-CH3	-GF	- c#	Ę,	- G	- CH	्सु ।	ਲੌਂ ।
	<b>R</b> 4	æ	н	я	E	н	Ŧ	н	н	н	н	н
	R3	$\bigcirc - \stackrel{A}{\bigcirc} - \stackrel{A}{\bigcirc}$	$\bigcup_{N}^{-4}$	\( \sum_{N-4}^{\sum_{N-4}} \)	N− 4 N − 4	4 × × × × × × × × × × × × × × × × × × ×	\rangle \rangl	4 -N CH,	o N-4	4 - OCH <sub>2</sub> - OCH <sub>2</sub>	4-0CH <sub>2</sub> -	2 -N N
	R2	æ	Œ	Ħ	E	Œ	Ħ	Ŧ	Ħ	H	Ħ	Œ
	R1	н	Œ	ж .	Ħ	ш	æ	Ħ	æ	æ	Æ	ж

【0069】 【表55】

	_	. ~	8	64	C4	64	7	7
								•
	k		O.	0	0	0	0	0
	Ĭ.	Ŷ	Ŷ	Ŷ	©	0	0	<b>©</b>
	R.7	ж	≖ ·	Ħ	π	н	Ħ	н
	R6	<b>I</b>	Ħ	#	щ	н	Œ	Ħ.
表一1 (つづき)	RS	Ę.	O	- ch	fo.	CH <sub>3</sub>	-cn	· 克
	R4	ж	щ	ш	н	æ	щ	x
	R3 .	N OH OH	S. T. O. E.	E. 4.	1 As J	* ] = = = = = = = = = = = = = = = = = =		S I E
	R2	r	н	Ħ	Ħ	耳	н	Ħ
	RI	H	н	ж	н	ж	æ	Ħ

【0070】 【表56】

	-	m	m	n	ε	m	m	м
		0	<b>Q</b>	0	٠	0	Ф	0
	¥	P	Ŷ.	<b></b>	<b></b>	φ	0	Θ <sub></sub>
	R.7	Ħ	Ħ	z.	x	Œ	Ħ	н
	R6	斑	쫩	н	Œ	н	Ħ	щ
表一1 (つづき)	R5	-œ	- G3	- CH	ზ-	-G	, d	-CH3
	R4	æ	Œ	н	Н	н	뽀	н
and a second sec	R3	HO HOLL	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	E-4.		*	4 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	6 N 1 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4
	R2	. =	Ħ	Ħ	I	Ħ	ш	ш
	RI	н	ж	Ħ	ж	н	III	н

【0071】 【表57】

-	1									
	1	64	74	4	61	2		74	61	2
1	۳.	0	0	0	Ó	0	0	0	٥	0
	<b>≻</b>	P	Ŷ	Ŷ	Ŷ	Ŷ	©	Ŷ	Ŷ	P
***	R7	н	Щ	Ħ	щ.	Œ	Œ	Ħ	æ	н
	R6	ш	æ	н	Ж	Ħ	x	Ħ	Ħ	缸
数11 (つびや)	RS	- CH <sup>3</sup>	- CH	G	- CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sup>2</sup>	- CH <sub>3</sub>	Ð
	R4	Œ	田	æ	Ħ	н	I	н	ж	н
	R3	₹ <sup>Z</sup> ]]	e S	4 N		N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	1 X X X X X X X X X X X X X X X X X X X	(Z)   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z   Z	₹ <sup>N</sup> 71 N 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2	₹ <u>`</u> ]
	R2	Ħ	æ	Œ	щ	Ħ	æ	Œ	Ħ	Ħ
	Z.	五	æ	ĸ	ж	Ħ	п	Ħ	н	н

【0072】 【表58】

RI	R2	R3	R.4	表 1 (つびき)	R6	R7	¥	يد	1
	2	2							
Ħ	Ξ	<sup>z</sup> ]	I	L CH	Œ	世	Ŷ	0	es
Ħ	ж	ر آ	×	£5.	ш	Ħ	Ŷ	0	т
Ħ	Œ		щ	ਜੂਹ <sub>ਾ</sub>	Ħ	Ħ	· ©	0	m
Ħ	Ħ	Z I Z	н	G	Ħ	Ħ	<b></b>	0	w
I	æ	Z - E	н		Ħ	π	Ŷ	0	m
Ħ	<b>=</b>	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	Ħ	- CH3	æ	Ħ	P	0	ю
н	н	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	缸	ਚ ਹੈ।	ж	æ	Ŷ	٥	т
ш	Ή		ш	- CH	I	I	Ŷ	0	m
æ	н	<b>₹</b> 7]	н	- cr	斑	ж	Ŷ	0	m

【0073】 【表59】

	_	2	6	74	7	7	14	2	77
	ĸ	0	0	0	•	0	0	0	0
	Y	<b></b>	φ	©	P	Ŷ	©	<b>Ф</b>	Ŷ
	R7	I	፞ጟ	T	Ï	缸	ш	×	Ħ
	R6	Ħ	Œ	ж	Ħ	н	Ħ	Ħ	н
表一1 (つづき)	RS	- Cf <sub>3</sub>	- CH3	- G <sub>2</sub>	- G-	- CH <sub>3</sub>	<b>.</b>	ආ	F
,	R4	н	н	Ж	н	Ħ	н	æ	н
	R3	Ø-8−4 Ø	4-s-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	2 - S - S - 4	4 -s L		2 ° − 4 × − − 4 × − − 4 × − − 4 × − − 4 × − − 4 × − − 4 × − − − −	A - S 시 - A - K - A - A - A - A - A - A - A - A	_S
	R2	щ	五	ж	н	н	ш	Ħ	æ
	R1	<b>H</b> .	Ħ	н	н	н	ж	н	н .

[0074]

【表60】

1	1								
	1	ю	М	tu.	m	en	m	ĸ	<b>m</b>
	¥	-	_	-	-	<del></del>		-	-
er mer inn er en ekste de stelle gelekker – den gelek en de period en de de gelek en gelek en gelek en gelek e	*	P	Ŷ	©	P	P	©	<b></b>	P
	R.7	Ħ	ж	н	н	н	Ħ	щ	Ξ
	R6	н	Ħ	ĸ	н	Ħ	Œ	<b>표</b>	щ
表-1 (つづき)	R5	- CF.	-CH3	-CH3	-CH <sup>2</sup>		-GF	Ð.	ਰੂੰ
	R4	(CH <sub>2)4</sub> CH <sub>3</sub>	-(СН),СН₃	—(СН <sub>2)</sub> СН <sub>3</sub>	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	-(сну,сн,	—(CH <sub>2</sub> ),CH <sub>3</sub>	—(сн.),сн.	(сн.),сн.
	R3	\rightarrow \righ	© N -4-4		-s-t	4 - S - L S - L	2 S - 4 S -	_ s − s − s − s − s − s − s − s − s − s	N
	R2	щ	ш	н	Ħ	н	ж	エ	Ħ
	RI	Ħ	Ħ	Ξ.	н	\$2	н	Ħ	H

[0075]

【表61】

	-	~	2	લ	61	લ	2	2	61	٠.	7	74
	ĸ	-	1	***	1	r	1	-	-		<b>-</b>	-
	Ÿ	©	©ż	©z J	©.	Ģ	Ģ.	©	©ź	Ģ-	©	Ŷ
	R.7	н	Œ	щ	單 .	Ħ	뽀	ቷ	<b>±</b>	Ή	Ħ	Ħ
	R6	I	エ	エ	ĸ	н	I	I	Ħ	н	Œ	æ
表一1 (つづき)	RS	- CH <sub>3</sub>	- CF <sub>3</sub>	- CH3	£ -	- G-	-CH3	- G	-G <del>1</del> 3	- CH <sub>3</sub>	-Ct <sub>3</sub>	
	R4	н	щ	ж	Ħ	<b>#</b>	н	Œ	æ	ж	ш	н
	R3	\( \sum_{\sum_\sum_\senm_{\sum_\sum_\sum_\semm\s\sin_\sing\sin_\sin_\sin_\sin_\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\sin\sin_\semn\sin_\semn\s	4 -N N - 4	$\bigcup_{N=1}^{4}$	QN	4 -N N·CH <sub>3</sub>	4 × 1 4 × 1	4 N CH,	0	4-0CH <sub>2</sub> -(O)	4-0CH <sub>2</sub> -	4 Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z Z
	R2	Ħ	ĸ	Ħ	포	ĸ	ш	Ξ	Œ	Ή	Œ	æ
	R1	н	н	π	н	Ħ	н	æ	æ	ж	E	Œ

【0076】 【表62】

	-	æ	m	٣	m	ю	ĸ٦	т	m	т	m	m
	بد.	-	1			-	. 4	-	-		-1	1
	¥	©	<u></u>	<b>Q</b> 2	© <sub>z</sub>	<u></u>	©	<u></u>	Q <sub>2</sub>	Q2	© <sub>2</sub>	Q <sub>z</sub>
	R.7	Ħ	Ħ	Ħ	н	Ħ	щ	H	щ	Ħ	н	н
	R6	æ	н	#	, н	н	缸	· #		ᄪ	н	н
表-1 (つづき)	R5 .		~~CH <sub>3</sub>	- CH <sup>2</sup>		- CH	- CB <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	- CE <sup>3</sup>	ا CH <sub>3</sub>	- CH <sup>3</sup>	- G
	. R4	ш	Œ	Ŧ	五	Ē	Ħ	Ħ	Œ	H	H	æ
	R3	Q - x - 4	$\bigcup_{N}^{N-4}$	2	\rangle \rangl	4 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	4 K_Z]]	4 -N -CH <sub>3</sub>	\(\frac{1}{\circ}\)	4-0CH <sub>2</sub> -(O)	4-0CH <sub>2</sub> -	4 Z Z Z
	R2	<b>光</b>	н	Ħ	Ξ	Ħ	н	н	Ħ	표	Ħ	æ
	R1	臣	н	ж	Ħ	Ħ	н	Ħ	н	н	ш	н

[0077]

【表63】

	73	74	71	~	6	7	<b>C</b> \$	73	73	7	73
¥		1	1	П	-	-	****	1		1	_
, ,	<b>P</b>	<del>Q</del>	<u></u>	<u></u>	<del>Q</del>	<u></u>	₽.	<u></u>	<u></u>	\$\hat{\phi}	<del>Q</del>
R7	斑	. н	Ħ	н	ш	ж	π	Ħ	Ħ.	Ħ	н
R6	#	Ħ	Ξ	Œ	Œ	I	n	H	H	н	н
RS	<b>ජි</b>	-G	fi.	101	-04	-CH <sup>2</sup>	CH <sub>2</sub>	- CB3	-CH3	-cH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>
R4	щ	æ	æ	н	æ	Ħ	ш	æ	I	Œ	Ŧ
R3		\( \sum_{N}^{N} \) \( \sum_{N}^	4 — N N — 4	0 N − 4	ر ا م بی	4 N - 4	4 —N CH <sub>3</sub>	(°)	$4-0$ CH <sub>2</sub> $-\frac{1}{N}$	4 - 0CH <sub>2</sub> -	4 N 1 N N N N N N N N N N N N N N N N N
R2	Ħ	Ħ	ж	Œ	ͺ <b>≖</b>	x	Œ	н	Ħ	н	щ
R1	Ξ	Ж	Œ	Ħ	Ħ	E	Ħ	I	Ħ	н	Ħ
,						【表€	541				

【0078】 【表64】

	-	rn.	ю	e	ć,	м	m	en .	w	м	60	€D
	**		_	-	<b></b>		-	-	-	-		-
	¥		<b></b>	Ô.	Ŷ.	<u></u>	Ŷ.	<b></b>	<u></u>	<u></u>	<u></u>	<u></u>
	R7	Ħ	Ξ	r	x	Œ	E	Œ	æ	æ	Ħ	Ħ
	R6	ж	Ħ	н	н	н	Ħ	Ξ	æ	н	Ħ	Ħ
表一1 (つづき)	. R5	- CF	- C#3	· CH	ب ا م	-64	to-	- CH	£	- CH	- CH <sub>3</sub>	ਰੰ
	R4	н	<b>E</b>	ĸ	æ	Ħ	н	ĸ	Ē	н	н	Ħ
	R3	\rightarrow \righ		$\bigcup_{N=1}^{4}$		2 N 4 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1 N 1	4 N N N	4 —N —CH,	4 0 0	4 - OCH <sub>2</sub> - OCH <sub>2</sub>	4-0CH <sub>2</sub> -	4   4   1   1   1   1   1   1   1   1
	ZZ	Ħ	н	Ŧ	н	보	Ħ	Ħ	×	Ħ	н	Ħ
	R1	н	Ħ	Ħ	Ħ	н	I	н	Ħ	H	н	Ħ

【0079】 【表65】

	Andrewhennes	A.	e.	0	2	61	٥,	دم	٨١			
	1	74	(V	ξ.4	14	4.4	7	ч	74	64	,7	7
	, k	· <del>-</del>	-	-	-		-	-	1	1	-	-
	¥	©	©	<u></u>	Ĉ	<u></u>	<u></u>	©.	Ģ.			Q
	R.7	ж	Ħ	Ħ	Ξ	Ξ	H	<u> </u>	T	Ξ	Ξ	I
	R6	Ξ	н	Ħ	Ħ	Ħ	н	Ξ	Ħ	Ξ	Ħ	æ
表-1 (つづき)	R\$	-N(CH <sub>3</sub> ),	-N(CH <sub>2</sub> ),	−N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>2</sub> ),	-N(CH <sub>2</sub> )	-N(CH)	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>2</sub> ),	-N(CH <sub>3</sub> ),	-N(CH <sub>3</sub> );	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	R4	E	щ	æ	Ŧ	Ħ	æ	Ħ	<b>#</b>	<b>±</b>	Ħ	н
	R3	$\bigcirc^{-4}$	$\left\langle \bigcup_{N}^{-1} \right\rangle^{N-\frac{1}{2}}$		N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		4 X X		1 V V V V V V V V V V V V V V V V V V V	4-0CH <sub>2</sub> -	4-0CH <sub>2</sub> -	4     X
	22	Ħ	Ħ	Ħ	н	н	Ħ	뽀	Ħ	Ħ	н	ж
<b>.</b> 7	R1	T.	н	圧	н	н	工	<b>H</b>	æ	Ħ	Ħ	표

【0080】 【表66】

	-	ť	t.	m	rů.	m	rs.	'n	en	w	LC.	m
	ĸ		1	-		-	.1	_	-	1	-	<del></del>
	Y	Q <sub>z</sub>	©z	<b>Q</b>	Ŷ		©	©	<b></b>	©-	© <sub>2</sub>	<u></u>
	R7	н	Ħ	Ħ	Ħ	щ	Ħ	Œ	Œ	Н	H	Ħ
	R6	н	н	н	ж	æ	Ħ	Ħ	斑	н	Ħ	Ħ
表-1 (つづき)	RS	−N(CH <sub>3</sub> )2	— N(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH-)	-N(CH <sub>3</sub> )2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	→N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	- N(CH <sub>3)2</sub>	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
	R4	ж	æ	æ	Ħ	н	Œ	н	Ħ	æ	н	н
	R3	$\bigcirc N - 4$	$\bigcup_{N}^{-1}$	$\sqrt[N]{-N}$	\(\int_{N} - \rightarrow \)\(\sigma_{N} - \r	4 -N N·GP3	4 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	4N -CH,	4 0	4-0CH <sub>2</sub>	4 OCH <sub>2</sub>	4   4   X   X   X   X   X   X   X   X
	R2	x	Ħ	Ħ	Ħ	Œ	æ	Ħ	Œ	æ	Œ	H
	<b>R</b> 1	н	Ħ	н	×	æ	Œ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	æ

【0081】 【表67】

	<b>-</b>	2	и	64	<b>.</b>	74	ч	7	8	¢1	64	6
	צע			ы	-	1	-	-	-	1	-	-
	٨		<u></u>	Ŷ	<del>Q</del>	Ŷ.	<del>Q</del>	<b>P</b>	Ŷ	Ŷ	₽	<del>Q</del>
	R7	Ħ	斑	н	Ħ	н	н	m	ĸ	щ	Д	ж
(	R6	エ	Ħ	斑	Ħ	ж	Д	Ξ	I	Ξ	Ħ	I
表一1 (つづき)	RS	-N(CH <sub>2</sub> )2	−n(cH <sub>y</sub>	-N(CH <sub>2</sub> ),	- N(CH <sub>3</sub> )	→N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> )2	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ),
	R4	Ħ	н	æ	五	н	н	Ħ	Ħ	Ħ	Н	н
	R3	4 -N - N - A	$\bigcup_{i=1}^{N-4}$	2	√ N − 4	4 N-N-4	4 × × × × × × × × × × × × × × × × × × ×	4 -N CH <sub>3</sub>	O N 4	4-och,	4-0CH <sub>2</sub> -	4 N.
	R2	Ħ	¥	ĸ	Ħ	<b>E</b> .	斑	ж	蓝、	x	Ħ	н
1	R3	Ħ	Œ	ж	ж	н	田	I ( )	ĸ	I	Œ	E

【0082】 【表68】

				表一1 (つづき)					
RI	R2	R3	R4	R5	R6	R7	¥	꽈	-
æ	H	Ø-×_N-4	æ	-N(CH <sub>2</sub> ),	Ħ	Ħ	<u></u>	1	м
н		$\bigcup_{N}^{N-4}$	Ħ	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ħ	н	Ŷ.	ent	ю
н	н	$\bigcup_{N=1}^{N-k} N = k$	Ħ	-N(CH <sub>3</sub> );	Ξ	Ħ	<u></u>	<b></b>	м
x	Ħ	$\bigcup_{N}^{4-N}$	篮	-N(CH <sub>J)</sub>	Ξ	Ħ	<del>Q</del>	ī	m
Ħ.	ж	4 -N GH3	ш	+N(CH <sub>3</sub> ),	I	x	Ŷ	1	ro.
Ħ 【事6	Ħ	₹ \$	压	-N(CH <sub>3</sub> ),	н	描	<u></u>	-	м
ж 0 <b>1</b>	T.	4 -N CH,	표	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	æ	н	Ģ	1	e
Ħ	ш	4 0 0	포	-N(CH <sub>3</sub> )2	н	н		#4	m
H	ш	4-ocH <sub>2</sub>	æ	−N(CH <sub>2</sub> )2	æ	æ	<u></u>	-	en '
Œ	Ħ	4-OCH <sub>2</sub> ()	н	-N(CH <sub>3)2</sub>	Ξ	斑	<del>Q</del>	-	en.
Ħ	Œ	4 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Ħ	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	н	Ħ	<u></u>	1	m

[0083]

【表69】

	]	73	74	7	73	73	73	74	74	64	7	N
	k	-	-			1	-	-	-	1	<b>.</b>	<del></del> -
	*	Ģ.	Ģ.	<u>\$\bigs\rightarrou\right\right\right\right\right\right\right\right\right\right</u>	<u></u>	<u></u>	©	Q <sub>2</sub>	©	Ģ	Q	Q.
	R7	Ħ	Ħ	π	H	н	Ή	Ħ	н	缸	Ħ	Ħ
	R6	н	Ħ	æ	ш	н	щ	n	Ħ	æ	Ħ	н
聚一1 (のびき)	RS	-och	- och	-0CH3	-och	-0CH,	-och	-och	-OCH	-осн	-осн	-och,
	R4	Œ	표	н	玉	н	н	æ	茁	H	I	Œ
	R3	Ø_N_4	$\bigcup_{N=1}^{2} \sqrt{\frac{1}{N}}$	$\bigcup_{N=1}^{N-2} Z$	4-N-4	4 N OH3	4 N 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	4-N CH,	o	4-0CH <sub>2</sub>	4-0CH <sub>2</sub> -	4 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
	R2	щ	Ħ	Ħ	ж	Œ	Ξ	II.	н	エ	Ħ	æ
	R1	н	Ħ	Ħ	н	ш	I	н	<b>Ξ</b>	<b>H</b>	压	Ξ

【0084】 【表70】

	-	m	ю	, <b>m</b>	м	m	6	т	æ	۴	'n	сň
	, k	-	-			1	-	1	1	1	-	
	Å	©=	<b>\$</b>	<u></u>	<u></u>	Q <sub>2</sub>		© <sub>z</sub>	Q	Q	©	©.
	R7	ж	щ	Ħ	I	Ħ	· #	Ŧ	н	н	н	æ
	R6	н	Ħ	斑	н	Ħ	Ħ	я	Ξ	я	Ħ	н
表 1 (つびき)	RS	-och	—ocH <sub>3</sub>	OCH3	-0CH	-och	-OCH	-OCH	—осн,	—осн <sub>3</sub>	-осн	ОСН,
	R4	E	н	н	Ħ	н	н	н	н	Ξ	Ħ	Ħ
	R3		$\bigcup_{N=1}^{2} \mathbb{Z}$	$\bigcup_{N}^{N-N} N = 4$	4 \sqrt{\sqrt{z}}	4 -N CH <sub>3</sub>	4 × 1	4 - N - CH <sub>3</sub>	4 0	4 - OCH <sub>2</sub> - OCH <sub>3</sub>	4-0CH <sub>2</sub>	4 N - 4
	R2	н	æ	Ħ	ш	н	Œ	늌	Ħ	æ	Ħ	н
	R1	н	ж	x	ш	Д	Ħ 【表7	II	ж	Ħ	Ħ	Ħ
) [							1 ZZ /	1 1				

【0085】 【表71】

	-	7	7	64	73	cı	64	61	~	2	64.	7
	Ж	1		-			m	-	-	, see	г	1
	Y	Ģ	Ģ.		₽	Ŷ	<del>\$\frac{1}{2}</del>	<b>\$</b>	<b>\$</b>	<del>\$\frac{1}{2}\frac{1}{</del>	<del>Q</del>	<u></u>
	R7	Ħ	Ħ	缸	н	Ή	Ħ	æ	Ħ	<b>म</b>	н	ш
(	R6	ш	Ħ	Ħ	Œ	н	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	æ	Œ
表-1 (つづき)	R.5	осн	-OCH3	—OCH <sub>3</sub>	-осн	OCH <sub>3</sub>	OCH3	OCH,	-OCH <sub>3</sub>	-och	—осн³	-0CH3
	R4	щ	Œ	Έ	æ	Ħ	Ħ	æ	<b>±</b>	æ	н	H
	R3	\( \sum_{N} \) \( \s	$\bigcup_{N}^{-N} N^{-4}$	$\operatorname{Only}_{N-N} = \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{N-k} \sum_{i=1}^{N-k} \sum_{j=1}^{N-k} $	4 N 4	4 — N — 4	4 \( \frac{1}{\sigma} \)	4 —N CH <sub>3</sub>	4 0	4-0CH <sub>1</sub>	4-0CH <sub>2</sub> -	\(\sigma_{\sigma_{\sigma}}^{\sigma_{\sigma}}\)
	R2	<b>±</b>	н	н	ĸ	Ħ	æ	五	н	Ħ	E	æ
	R1	н	æ	I	<b>11.</b>	æ	Ξ	н	π	H	н	出

【0086】 【表72】

	-	ю	m	. en	m	М	æ	۳	m	m	en	m
	Ä	-	<del>-</del>	-	н	<b></b>	1	-		-	, <del>, , ,</del>	1
•	¥	Ď.	<del>Q</del>	<u></u>	<b>P</b>	Ð.	<u></u>	<u></u>	<u>Q</u>	<u></u>	<u></u>	<u></u>
	R7	Ħ	I	æ	Ŧ	æ	Ħ	Ħ	н	Œ	н	Ħ
	R6	н	Ħ	н	Ħ	н	Н	I	Ħ	н	ш	æ
表-1 (つづき)	ß	-осн	-осн	-OCH	OCH <sub>2</sub>	0CH <sub>3</sub>	-0CH <sub>3</sub>	-och,	OCH,	-OCH3	—осн <sub>3</sub>	-0CH <sub>3</sub>
	R4	<b>#</b>	Ħ	н	Ħ	Ħ	Ħ	ж	Ħ	Ħ	Ħ	н
	R3			$\bigcap_{N}^{N} - N \longrightarrow \gamma$	N − 4	4 —N N-CH <sub>3</sub>	4 N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	4 ~~N CH <sub>1</sub>	4 0	4-0CH <sub>2</sub> -CO	4-ocH <sub>2</sub> -	4 N 4
	R2	æ æ	Ħ	Ħ	Ħ	Ħ	н	E	斑	Ħ	H	Ħ
I	R1	æ	<b>H</b>	щ	Œ	æ	ш	Ξ	æ	æ	ж	н
1							「丰	731				

【0087】 【表73】

	-	М	п	23	2	63	2
	×	1	-	-	-	-	_
	, X	<sub>2</sub> 🍳	¥		©	©	ф
	R7	Ħ	н	Щ.	н	4 OH	S-04
	R6	Ħ	Ħ	н	주	ш	Ħ
表一1 (のづき)	RS	- CH <sup>3</sup>	CH3	- CH <sub>3</sub>	£0	£	-CH3
· ·	R4	-(CH) <sub>4</sub> CH	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> )4CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3						
	R2	7 900H	2—осн	2— осн <sub>3</sub>	£20—2	2—0CH	2—0CH
	R.I	æ	Ξ	m	æ	Ħ	н

[0088]

【表74】

	1						
	-	tu.	ю	m	n	m	m
	~	-		=	r.		ī
	Y	P	₹	<b>©</b>	0	<b></b>	<b></b>
	R7	н	Ħ	Ħ	赿	4-0н	S-0H
	R6	斑	Ħ	н	HO!	н	Ħ
表一1 (つづき)	R5	- CH <sub>3</sub>	- С <del>ц</del>	CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>
	R4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	_(CH <sub>2</sub> ),4CH <sub>3</sub>	-(G <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> G <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ).4CH <sub>3</sub>	~(CH <sub>2</sub> ),4CH <sub>3</sub>	-(CH) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>
	R3	( <u>)</u>	<b>(</b>	S. J.			. 闪
	R2	2-0CH	2 OCH	2—осн <sub>3</sub>	2 OCH	2-0CH	z-och
	R1	н	æ	н	ĸ		Œ

【0089】次に本発明化合物の製造法について説明する。

【0090】 【化3】

<製造法A>

$$\begin{array}{c} R_1 \\ R_2 \\ \hline \\ R_7 \\ \hline \\ C - (CH_2)I - N \\ \hline \\ N-Y \\ \hline \\ N-Y \\ \hline \\ N-Y \\ \hline \\ O - (CH_2)I - N \\ \hline \\ N-Y \\ \hline \\ O - (CH_2)I - N \\ \hline \\ O - (CH_2)I - N$$

【0091】(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、  $R_6$ 、 $R_7$ 、k、1およびYは上記一般式(I)におい て定義した通りであり、Zはハロゲン原子、アリールオ キシ基、アルキルオキシ基等の脱離基を表す。) 本発明化合物(I)はアニリン誘導体(II)を反応性 中間体(III) に変換した後に、kが1~3の場合の アミン誘導体(IV)またはkが0の場合のアニリン誘 導体(IV)と反応させて得られる。上記反応性中間体 (III)としては、例えばアニリン誘導体(II)と ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、炭酸ビス(ト リクロロメチル) 等を反応させて得られるカルバモイル クロリド (式中のZが塩素原子) や、アニリン誘導体 ( I I ) とクロロ蟻酸アリール、クロロ蟻酸アルキル等 を反応させて得られるカルバモイルアリールエステルま たはカルバモイルアルキルエステル (式中のZがアリー ルオキシ基またはアルキルオキシ基)等が挙げられる。 反応性中間体(III)製造の反応溶媒としては、反応 に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばべ ンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン、ジエチルエー テル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、 塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン 等が挙げられる。また、反応に関与しない有機アミン、

例えばトリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0.] ウンデクー7-エン(DBU)等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を存在させることにより、反応を円滑に進行させることができる。反応温度は-15℃から溶媒沸点である。

【0092】また、反応性中間体(III)を単離せずにkが1~3の場合のアミン誘導体(IV)またはkが0の場合のアニリン誘導体(IV)と反応させ、本発明化合物(I)を得ることもできる。この反応においても、反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1、8ージアザビシクロ[5.4.0.]ウンデクー7ーエン(DBU)等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を存在させることにより、反応を円滑に進行させることができる。反応温度は−15℃から溶媒沸点である。kが1の場合のアミン誘導体(IV)は以下の方法によって製造できる。

<製造法B>

[0093]

【化4】

$$R_{2}$$
 $R_{1}$ 
 $R_{2}$ 
 $R_{3}$ 
 $R_{3}$ 
 $R_{4}$ 
 $R_{2}$ 
 $R_{3}$ 
 $R_{4}$ 
 $R_{5}$ 
 $R_{1}$ 
 $R_{2}$ 
 $R_{3}$ 
 $R_{4}$ 
 $R_{5}$ 
 $R_{5}$ 
 $R_{7}$ 
 $R_{1}$ 
 $R_{2}$ 
 $R_{3}$ 
 $R_{4}$ 
 $R_{5}$ 
 $R_{5}$ 
 $R_{5}$ 
 $R_{7}$ 
 $R_{1}$ 
 $R_{2}$ 
 $R_{3}$ 
 $R_{4}$ 
 $R_{5}$ 
 $R_{5$ 

【0094】(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  はそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、または $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基を表すか、 $R_1$  と $R_2$  が一緒になって $-O-(CH_2)_n$   $-O-(nは1\sim3$ の整数を表す。)を表してもよい。 $R_3$  は上記一般式(I)において定義したHetー( $CH_2$ )。 $-X-(Hetは総原子数5\sim6$ の複素環残基を表し、-X-(Het)0の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。)、 $-X-(C_3$ 0のアラルキルオキシ基、または総原子数5~6の複素環残基を表す。 Tは水素原子、 $-X-(C_4$ 0のアルキル基、またはAr-(CH2)  $-X-(C_4$ 0のアルキル基、またはAr-(CH2)  $-X-(C_4$ 1のアリール基を表し、 $-X-(C_4)$ 1のアリール

【0095】塩基存在下、フロロベンゾニトリル誘導体(V)と複素環化合物およびHetー(CH₂)。一XH(Het、m、Xは上記一般式(I)において定義した通りである。)反応させることにより、ベンゾニトリル誘導体(VI)が得られる。この場合の反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、アセトン、N,Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、Nーメチルピロリドン等が挙げられる。また、塩基としては反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1,8ージアザビシクロ[5.4.0.]ウンデクー7ーエン(DBU)等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が

挙げられる。反応温度は20℃から溶媒沸点、反応時間は1~48時間である。

【0096】ついで、ベンゾニトリル誘導体体(VI)をエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、またはそれらの混合溶媒中、水素化アルミニウムリチウムで還元するか、またはエチルアルコールやメチルアルコール等のアルコール系の溶媒中、水素加圧下ラネーニッケルで還元することによりベンジルアミン誘導体(VI')体が得られる。

【0097】さらにベンジルアミン誘導体(VI')体 をT-COC1やT-COOH(Tは既に定義した通り である。)を用いて、常法によりアミド誘導体(VI I)とし、テトラヒドロフランあるいはジオキサン溶媒 中、水素化ホウ素ナトリウムと三フッ化ホウ素エーテル 錯体で還元することによりアミン誘導体(IV)が得ら れる。これらの合成は、例えばH. C. Brown a nd P. Heim, SclaJournal of Organic Chemistry, 38, 912 (1973)に記載の方法に従えばよい。また、アミン 誘導体(IV)は、テトラヒドロフランあるいはジオキ サン溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムと酢酸で還元する ことによっても得られる。これらの合成は、例えばN. UminoらによるTetrahedron. Lett er、763(1976)に記載の方法に従えばよい。 また、kが1の場合のアミン誘導体(IV)は以下の方 法によっても製造できる。

<製造法C>

[0098]

【化5】

$$R_1$$
 $R_2$ 
 $R_1$ 
 $R_2$ 
 $R_3$ 
 $R_4$ 
 $R_2$ 
 $R_4$ 
 $R_5$ 
 $R_7$ 
 $R_7$ 
 $R_7$ 
 $R_8$ 
 $R_8$ 
 $R_8$ 
 $R_8$ 
 $R_8$ 
 $R_8$ 
 $R_9$ 
 $R_9$ 

【0099】(式中、 $R_1$  ′、 $R_2$  ′ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアルキル基、または $C_1$   $\sim$   $C_3$  のアルコキシ基を表すか、 $R_1$  ′ と $R_2$  ′ が一緒になって $-O-(CH_2)_n$   $-O-(nは1\sim3の整数を表す。)を表してもよく、<math>V$ はフェニル基またはピリジル基を表し、 $R_4$  は上記一般式(I)において定義した通りである。)

【0100】Vがフェニル基の場合は、塩基存在下、ハイドロキシベンゾニトリル誘導体(V')と塩化ベンジルまたは臭化ベンジル等と反応させ、Vがピリジル基の場合はクロロメチルピリジンの塩化水素酸塩等と反応させることにより、ベンゾニトリル誘導体(VI')が得られる。この場合の反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、アセトン、N、Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、Nーメチルピロリドン等が挙げられ

る。また、塩基としては反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0.]ウンデク-7-エン(DBU)等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は10℃から溶媒沸点、反応時間は $1\sim20$ 時間である。ついで、ベンゾニトリル誘導体体(VI')を製造法Bと同様の方法により、還元反応を行いベンジルアミン誘導体(VI'')とし( $R_4$ が水素の場合)、次にアミド化反応を行いアミド誘導体(VII')とし、さらに還元反応を行うことによりベンジルアミン誘導体(VI''')が得られる。さらに、kが1の場合のアミン誘導体(VI''')が得られる。さらに、VI0場位できる。

<製造法D>

[0101]

【化6】

$$R_1$$
 $R_2$ 
 $R_1$ 
 $R_2$ 
 $R_3$ 
 $R_4$ 
 $R_4$ 
 $R_4$ 
 $R_4$ 
 $R_4$ 
 $R_4$ 
 $R_5$ 
 $R_7$ 
 $R_8$ 
 $R_8$ 
 $R_9$ 
 $R_9$ 

【O102】(式中、 $R_1$  、 $R_2$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_1$  ~ $C_3$  のアルコキシ基、 $Het-(CH_2)_m-(Het、mは前記定義に同じ)、または<math>C_7$  ~ $C_9$  のアラルキルオキシ基を表すか $R_1$  と $R_2$  が一緒になって $-O-(CH_2)_n$  -O-(nは1~3の整)

数を表す。)を表してもよく、 $R_3$  は窒素原子を $1\sim4$  個含有する総原子数 $5\sim6$ の複素環残基を表し、 $R_4$  は上記一般式 (I)において定義した通りである。) 【0103】メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒中およびテ

トラヒドロフランあるいはジオキサン溶媒中、あるいはそれらの混合溶媒中、ブロモベンズアルデヒド誘導体(VIII)に $R_4$   $-NH_2$  ( $R_4$  は上記一般式(I)において定義した通りである。)を反応温度-10  $\sim$  溶媒沸点の条件下で $1\sim24$  時間反応させてイミン誘導体(IX)とし、これを単離せずに水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で還元することによって、ブロモベンジルアミン誘導体(X)が得られる。反応温度は-10  $\sim$  溶媒沸点であり、反応時間は $1\sim10$  時間である。ついで、Young S. Lo, らによるJournal of Medicinal Chemistry, 1

992、 $v \circ 1$ .35、 $N \circ$ .26、4790-4794に記載の銅触媒による含窒素複素環化合物のカップリング反応の方法を用いてブロモベンジルアミン誘導体 (X) を窒素原子を $1 \sim 4$  個含有する総原子数5 $\sim 6$ の複素環化合物と反応させてアミン誘導体 (IV) を得ることができる。また、kが0の場合のアニリン誘導体 (IV) は以下の方法によって製造できる。

<製造法E>

[0104]

【化7】

【0105】(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  はそれぞれ独立して水素原子、ヒドロキシル基、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、または $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基を表すか、 $R_1$  と $R_2$  が一緒になって $-O-(CH_2)_n$   $-O-(nは1\sim3の整数を表す。)を表してもよい。<math>R_3$  は上記一般式(I)において定義したHetー( $CH_2$ )。-X-(Het)は総原子数5~6の複素環残基を表し、Mはの~3の整数を表し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す。)、 $C_7 \sim C_9$  のアラルキルオキシ基、または総原子数5~6の複素環残基を表す。

【0106】塩基存在下、フロロニトロベンゼン誘導体 (XI) と複素環化合物および $Het-(CH_2)_a-XH(Het,m,Xは上記一般式(I)$  において定義した通りである。)とを反応させることにより、ニトロベンゼン誘導体 (XII) が得られる。この場合の反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、アセトン、N,N-ジ

メチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、Nーメチルピロリドン等が挙げられる。また、塩基としては反応に関与しない有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1,8ージアザビシクロ[5.4.0.]ウンデクー7ーエン(DBU)等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は20℃から溶媒沸点、反応時間は1~48時間である。

【0107】次にニトロベンゼン誘導体(XII)をアルコール溶媒中でPdー炭素触媒の存在下に接触水素添加を行うか、アルコールー水溶媒中、鉄一酢酸による還元等の常法のニトロ基の還元を行うことによりアニリン誘導体(IV)が得られる。上記のアニリン誘導体(II)は以下の方法によって製造できる。

<製造法F>

[0108]

【化8】

【0109】(式中、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、1およびYは、上記一般式(I)において定義した通りであり、M は、塩素原子、または臭素原子を表す。) ニトロフェノール誘導体(XIV)とBr(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> C1, Br(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> <math>Br, C1(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> <math>C1(1は既に定義した通りである。)で表される化合物と を塩基存在下に反応させ、ニトロベンゼン誘導体(X V)を得られる。この場合の反応溶媒としては、反応に 関与しない溶媒であれば特に制限はないが、例えばベン ゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ク ロロホルム、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミ ド、ジメチルスルホキサイド、N-メチルピロリドン等 が挙げられる。また、塩基としては反応に関与しない有 機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1,8 ージアザビシクロ[5.4.0.]ウンデクー7ーエン (DBU)等、あるいは無機塩基、例えば炭酸水素ナト リウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ る。反応温度は20℃から溶媒沸点、反応時間は1~2 〇時間である。次に上記と同じような反応条件下でピペ ラジン誘導体との反応を行って化合物(XVI)とし、 アルコール溶媒中でPdー炭素触媒の存在下に接触水素 添加を行うか、アルコールー水溶媒中鉄一酢酸による還 元等の常法のニトロ基の還元を行うことによりアニリン 誘導体(II)が得られる。

【0110】これらの合成は、Teiji Kimura、Yasutake TakaseらによるJournal of Medicimal Chemistry、1993、vol. 11、No. 36、1630-1640およびTeijiKimura、Nobuhisa WatanabeらによるJournalof Medicinal Chemistry、1993、vol. 35、No. 26、1641-1653に記載の方法によっても実施できる。

【0111】本発明の化合物は、後述の実施例に示す通

り強力なACAT阻害活性を有することから、高脂血症の予防および/または治療薬として、またアテローム性動脈硬化症の予防および/または治療薬としての利用が期待される。本発明の化合物を予防薬、治療薬として利用が助待される。本発明の化合物を予防薬、治療薬として用いる場合、単独で、または薬学的に可能な担体と複合して製造される医薬組成物として投与することができる。その医薬組成物の組成は、化合物の溶解度、化学的特質、投与経路、投与計画等によって決定される。例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、硬シロップ剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、リボソーム封入剤、液剤等の剤型の医薬組成物を製造して経口投与しても良いし、注射剤、点滴剤、直腸内投与剤(座剤)、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、吸入剤、点耳剤、点鼻剤などの剤型の医薬組成物を製造して非経口的に投与してもよい

【0112】固形製剤を製造する際に用いられる賦形剤 としては、例えば、乳糖、ショ糖、デンプン、タルク、 セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム 等が挙げられる。経口投与のための液体製剤、例えば、 乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤等は、一般的に用いら れる不活性な希釈剤、例えば水または植物油等を含んで いてもよい。これらの製剤は不活性な希釈剤のほか、補 助剤、例えば潤滑剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着 色剤、保存剤等を含んでいてもよい。液体製剤を製造し て、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に 含ませても良い。非経口投与の製剤、即ち注射剤等の製 造に用いられる溶剤または懸濁剤としては、例えば水、 プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベン ジルアルコール、オレイン酸エステル、レシチン等が挙 げられる。また、注射剤を凍結乾燥品などの粉末状態で 流通させ、用時に適宜の溶媒を添加して溶解・調製して 使用してもよい。さらに経口、経腸、非経口若しくは局 所投与に適した医薬用の有機または無機の固体または液 体の担体を本発明化合物と共に用いることもできる。製 剤の調製は常法によればよい。

【0113】臨床用量は、成人に対して経口投与する場合、本発明の化合物重量として一般には1日量 $1\sim10$ 00mgであり、好ましくは $10\sim600$ mgであるが、患者の年令、病状や症状、同時投与の有無などの条件に応じて適宜増減することが好ましい。前記1日量の本発明化合物を1日に1回、または適当な間隔において1日に $2\sim3$ 回に分けて投与しても良いし、 $1\sim$ 数日の休薬期間を設けて間欠投与しても良い。注射剤として用いる場合には成人に対し本発明化合物重量として、例えば1日量0.1mg $\sim500$ mgであり、好ましくは0.5mg $\sim100$ mgである。

#### [0114]

【実施例】以下、本発明を実施例により更に詳細に説明 するが、本発明の範囲はこれらの実施例により何ら制限 を受けるものではない。

## 参考例1(製造法B)

Nーヘプチルー[4-(4-x+y)-1-y]フェニル[x+y]

<sup>1</sup> H NMR (CDC1<sub>3</sub>):  $\delta$ =2.35 (s, 3 H), 2.54 (t, 4H), 3.34 (t, 4H), 6.86 (d, 2H), 7.49 (d, 2H)

【0115】エチルエーテル100m1に、氷冷下、水 素化アルミニウムリチウム1.0g(26.4mmo 1)を加え、続いて4-(4-メチル-1-ピペラジ ル) ベンゾニトリル3.34g(16.6mmo1)の THF(50m1)溶液を滴下し、滴下終了後反応液を 加熱還流下15時間攪拌した。反応液を氷冷し、1N水 酸化ナトリウム水溶液を加え、水酸化アルミニウムを沪 別後溶媒を溜去した。残渣を酢酸エチルで抽出し飽和食 塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去 した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ワコーゲ ルC-300:100g、溶離液:メタノール/クロロ ホルム $(1/10\sim1/5)$ ) にて精製し、4-(4-1)メチルー1ーピペラジル)フェニルメチルアミン1.4 9gを得た。1 H NMR (CDC1 $_3$ ):  $\delta = 2.0$ 5(s, 2H), 2.35(s, 3H), 2.57(t, 4H), 3.19(t, 4H), 3.78(s,2H) (6. 90 (d, 2H) (7. 22 (d, 2H) 【0116】4-(4-メチル-1-ピペラジル)フェ ニルメチルアミンO. 533g(2.6mmo1)に塩 化メチレン20m1およびトリエチルアミン0.6m1

(4.3mmo1)を加え、氷冷下バレリルクロライド 0.35m1(2.95mmo1)の塩化メチレン3m 1溶液を滴下した。氷冷下1.5時間攪拌後水50m1 を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を0.5N水 酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸 ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去し、N-4-(4-メチル-1-ピペラジル)フェニルメチルペンタミド0.7 17gを得た。

<sup>1</sup> H NMR (CDC 1<sub>8</sub>):  $\delta$  = 0.91 (t, 3 H), 1.35 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.5 7 (t, 4H), 3.20 (t, 4H), 4.34 (d, 2H), 5.59 (bs, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.19 (m, 2H)

【0117】水素化ホウ素ナトリウム0.99g(26.2mmol)にテトラヒドロフラン20mlを加え、60℃に加熱した。その中にN-4-(4-メチルー1-ピペラジル)フェニルメチルペンタミド0.717g(2.48mmol)、酢酸1.42ml(24.8mmol)、テトラヒドロフラン6mlの溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後60℃で2時間攪拌し、その後反応液を氷冷し、1N塩酸を25ml加えた。さらに濃塩酸7mlを加え、反応液を60℃で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し酢酸エチルで洗浄し、水層を1Nの水酸化ナトリウムでアルカリ性にし、トルエンで抽出した。抽出液を水洗後硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を溜去しN-ペンチルー4-(4-メチルー1-ピペラジル)フェニルメチルアミン0.642gを得た。

【0118】 H NMR (CDC1 $_8$ ):  $\delta$ =0.8 8 (t、3H)、1.29 (m、4H)、1.50 (m、2H)、2.35 (s、3H)、2.57 (m、6H)、3.19 (t、4H)、3.70 (s、2H)、6.89 (d、2H)、7.20 (d、2H) 同様の方法で次に示すアミン誘導体 (IV')を合成した

4-(4-メチル-1-ピペリジル) フェニルメチルア ミン

4-モルホノフェニルメチルアミン

4-イミダゾリルフェニルメチルアミン

 $4 - \{4 - (2 - ピリジル) - 1 - ピペラジル\} フェニルメチルアミン$ 

【0119】参考例2(製造法C)

4-(2-ピリジルメチルオキシ)フェニルメチルアミンの合成

4ーヒドロキシベンゾニトリル8.95g(75.1m  $m \circ 1$ ) に炭酸カリウム26g(188 $m m \circ 1$ )、塩酸2ークロロメチルピリジン13.6g(82.9 $m m \circ 1$ )、N, N, -ジメチルホルムアミド100m1を加え、100m0で5時間撹拌した。反応液に水300m

1を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300:200g、溶離液:酢酸エチル/ヘキサン(1/3~1/2))にて精製し、4-(2-ピリジルメチルオキシ)ベンゾニトリル14.4gを得た。

【0120】エチルエーテル100m1に、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム1.0g(26.4mmo1)を加え、続いて4-(2-ピリジルメチルオキシ)ベンゾニトリル3.48g(16.6mmo1)のTHF(100m1)溶液を滴下し、滴下終了後反応液を加熱還流下15時間攪拌した。反応液を氷冷し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、水酸化アルミニウムを沪別後溶媒を溜去した。残渣を酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300:100g、溶離液:メタノール/クロロホルム(1/10~1/5))にて精製し、4-(2-ピリジルメチルオキシ)フェニルメチルアミン2.1gを得た。

<sup>1</sup> H NMR (CDC I<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2. 61 (s, 2 H), 3. 84 (s 2 H), 5. 14 (s, 2 H), 6. 93 (m, 2 H), 7. 25 (m, 3 H), 7. 5 1 (d, 1 H), 7. 69 (t, 1 H), 8. 57 (m, 1 H)

### 【0121】参考例3(製造法D)

Nーペンチルー (5ーイミダゾリルー2ーメトキシフェ ニル) メチルアミンの合成

5ーブロモー2ーメトキシベンズアルデヒド30.0g (0.14mol)にエチルアルコール150ml、nーペンチルアミン12.7g(0.146mol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を5℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム7.9g(0.209mol)を加え、室温で8時間撹拌した。反応液に水50mlおよび6N塩酸水溶液を加え過剰の水素化ホウ素ナトリウムを分解し、25%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、トルエンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を溜去して油状のNーペンチルー(5ーブロモー2ーメトキシフェニル)メチルアミン38.0gを得た。

<sup>1</sup> H NMR (CDC1<sub>3</sub>):  $\delta$ =0.89(t, 3)

m1を加え、178~182℃で7時間加熱撹拌を行った。反応液を冷却後、酢酸エチル200m1を加え無機塩等を沪過除去し溶媒を溜去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、10%アンモニア水、続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300:360g、溶離液:メタノール/酢酸エチル(1/10~1/3))にて精製し、油状のN-ペンチルー(5-イミダゾリル-2-メトキシフェニル)メチルアミン21.3gを得た。

【0123】 H NMR (CDC1 $_{8}$ ):  $\delta$ =0.9 0 (t、3H)、1.32 (m、4H)、1.53 (m、2H)、1.77 (bs、1H)、2.63 (t、2H)、3.82 (s、2H)、3.89 (s、3H)、6.92 (d、1H)、7.18 $\sim$ 7.33 (t、4H)、7.77 (s、1H) 同様の方法で次に示すアミン誘導体 (IV) を合成した。5-4ミダゾリルー2-メトキシフェニルメチルアミン

#### 【0124】参考例4(製造法E)

 $4 - \{4 - (2 - ビリジル) - 1 - ピペラジル \} アニリンの合成$ 

4-フロロニトロベンゼン3.0g(21.3mmo1)に1-(2-ピリジル)ピペラジン3.8g(23.3mmo1)、炭酸カリウム4.4g、N,N-ジメチルホルムアミド30m1を加え、加熱還流下8時間 攪拌した。室温まで冷却し、水を加えて析出した結晶を 沪過し、60℃で減圧乾燥して4-{4-(2-ピリジル)-1-ピペラジル}ニトロベンゼン5.83gを得た。

<sup>1</sup> H NMR (CDC  $1_3$ ):  $\delta = 3.59$  (m, 4 H), 3.76 (m, 4H), 6.69 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.22 (m, 1H)

【0125】 $4-(4-(2-ピリジル)-1-ピペラジル}ニトロベンゼン5.83gにエチルアルコール1<math>00m1$ および10%パラジウム炭素0.5gを加え、<math>50℃で接触水素添加を12時間行った。触媒を除去後溶媒を溜去し、 $4-(4-(2-ピリジル)-1-ピペラジル}アニリン5.1gを得た。$ 

<sup>1</sup> H NMR (CDC  $l_3$ ): δ=3. 16 (m, 4 H), 3. 44 (bs, 2H), 3. 68 (m, 4 H), 6. 61~6. 71 (m, 4H), 6. 85 (m, 2H), 7. 49 (m, 1H), 8. 21 (m, 1H)

【 0 1 2 6 】 同様の方法で次に示すアミン誘導体 ( I V ) を合成した。

4-(4-フェニル-1-イミダゾリル) アニリン 4-(4-メチル-1-ピペラジル) アニリン 4-(5-エチル-4-フェニル-1-イミダゾリル) アニリン

4-{4-(2-ピリジルメチル-1-ピペラジル)} アニリン

4-(4-メチル-1-イミダゾリル) アニリン

4-(2-メチル-1-イミダゾリル) アニリン

4-(2-エチル-1-イミダゾリル)アニリン

4-(5-ヒドロキシル-4-メチル-1-イミダゾリ ル) アニリン

4-(5-ベンジルオキシメチル-4-メチル-1-イ ミダゾリル) アニリン

4-{4-(1-プロピル)-1-イミダゾリル}アニ リン

4-(1-イミダゾリル)-3-メチルアニリン

4-{4-(1-プロピル)-1-ピペラジル}アニリ

4-{4-(2-プロピル)-1-ピペラジル}アニリ

4-(1-イミダゾリル)-2-メチルアニリン

2-{4-(1-ブチル)-1-ピペラジル}アニリン 4-{4-(1-ペンチル)-1-ピペラジル}アニリ

4-(1-イミダゾリル)アニリン

4-{4-(1-ブチル)-1-ピペラジル}アニリン 【0127】参考例5(製造法F)

2-「3-{4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペ ラジル } プロポキシ ] - 6 - メチルアニリンの合成 2-ニトロ-m-クレゾ-ル10.0g(65.3mm)○1)のN、N-ジメチルホルムアミド(40m1)溶 液に、炭酸カリウム13.5g(97.7mmo1)お よび1-ブロモ-3-クロロプロパン15.4g(9 7.8 mm o 1) を加え、40℃で8時間撹拌した。反 応液を室温まで冷却し、無機塩を沪別後溶媒を溜去し た。残渣を酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄し、無 水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリ カゲルクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300:1 50g、溶離液:酢酸エチル/ヘキサン(1/20~1 /10))にて精製し、2-(3-クロロプロポキシ) -6-メチルニトロベンゼン14.57gを得た。

<sup>1</sup> H NMR (CDC1<sub>3</sub>):  $\delta = 2.21$  (m, 2) H), 2. 30 (s, 3H), 3. 69 (t, 2H), 4. 21 (t, 2H), 6. 87 (t, 2H), 7. 2 9 (t、1H)

【0128】2-(3-クロロプロポキシ)-6-メチ ルニトロベンゼン10.0g(43.54mmo1)の N, N-ジメチルホルムアミド(60m1)溶液に、炭 酸カリウム6.82g(49.35mmo1)および1 -(2-メトキシフェニル) ピペラジン8.36g(4)3.48mmo1)を加え、100℃で5時間撹拌し た。反応液を室温まで冷却し、無機塩を沪別後酢酸エチ ルで抽出し飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで 乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマトグラ フィー(ワコーゲルC-300:200g、溶離液:メ タノール/クロロホルム(1/500~1/50))に て精製し、 $2-[3-{4-(2-x)+キシフェニル}]$ -1-ピペラジル プロポキシ ]-6-メチルニトロベ ンゼン8.4gを得た。

<sup>1</sup> H NMR (CDC1<sub>3</sub>):  $\delta = 1.98$  (m, 2) H), 2. 30 (s, 3H), 2. 55 (t, 2H), 2.65(bs, 4H), 3.09(bs, 4H), 3.86(s,3H),4.13(t,2H),6.8  $2\sim7.00 \,(\text{m}, 6\text{H}), 7.27 \,(\text{m}, 1\text{H})$ 【0129】2-[3-{4-(2-メトキシフェニ ル)-1-ピペラジル}プロポキシ]-6-メチルニト ロベンゼン8.4g(21.79mmol)にイソプロ ピルアルコール50m1、水10.5m1、還元鉄7. 5g(134mmol)、酢酸0.7ml(12.2m mol)を加え加熱還流下1時間攪拌した。反応液を室 温まで冷却し、炭酸カリウム6.5g水40m1溶液お よび酢酸エチル50m1を加えた。固形物の沪別後、沪 液を酢酸エチルで抽出し水および飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシ リカゲルクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300: 200g、溶離液:メタノール/クロロホルム(1/2 00~1/10))にて精製し、2-[3-{4-(2 -メトキシフェニル) -1-ピペラジル $\}$ プロポキシ]-6-メチルアニリン6.49gを得た。

<sup>1</sup> H NMR (CDC1<sub>3</sub>):  $\delta = 2.04$  (m, 2) H), 2. 17 (s, 3H), 2. 62 (t, 2H), 2.69 (bs, 4H), 3.11 (bs, 4H), 3.80 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.  $06 (t, 2H), 6.63 \sim 6.72 (m, 3H),$ 6.85 $\sim$ 7.02 (m, 4H)

【0130】参考例5と同様の方法で次に示すアニリン 誘導体(II)を合成した。

ジル}プロポキシ]-6-メチルアニリン

 $2-[3-\{4-(4-7)(7)(7)\}]$ ジル}プロポキシ]-6-メチルアニリン

2-{3-(4-フェニル-1-ピペラジル)プロポキ シ}-6-メチルアニリン

#### 【 0 1 3 1 】実施例1(製造法A )

2-{3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロポ キシ $\}$  -6 - メチルアニリン0. 48g(1.47mm)○1)に塩化メチレン30m1を加え、5~6℃に冷却 した。炭酸ビス(トリクロロメチル)0.14g(0. 47mmo1)を少しずつ加え、さらにトリエチルアミ ン0.5g(4.94mmol)を10℃以下にて滴下 した。10~20℃で1時間撹拌後、4-(4-メチル 

(1.46 mm o 1) を加え、室温で1時間撹拌した。

反応液を水30m1で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウ ムで乾燥後溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロマト グラフィー(ワコーゲルC-300:70g、溶離液: メタノール/クロロホルム(1/100~1/50)) にて精製し、さらに酢酸エチル/n-ヘプタンで再結晶 してN-{4-(4-メチル-1-ピペラジル)フェニ ル} メチル-N'-[2-{3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロポキシ}-6-メチルフェニル]ウ レア0.71gを得た。

 $[0132]^1$  H NMR (DMSOd<sub>6</sub>): 1.89 (q, 2H), 2.16(s, 3H), 2.19(s,3H), 2.42 (m, 4H), 2.50 (m, 6 H), 3. 07 (m, 8H), 4. 00 (t, 2H), 4.17 (d, 2H), 6.58 (t, 1H), 6.7  $7\sim6.93 \,(m,7H),7.03 \,(t,1H)$ 7.  $14 \sim 7$ . 23 (m, 5H)

## 【0133】実施例2(製造法A)

2-{3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロポ キシ $\}$  -6 - メチルアニリン 0 . 47 ( 1 . 44 m m o 1)に塩化メチレン20mlを加え、5~6℃に冷却し た。炭酸ビス(トリクロロメチル)0.14g(0.4 7 mm o 1) を少しずつ加え、さらにトリエチルアミン 0.47g(4.64mmol)を10℃以下にて滴下 した。10~20℃で1時間撹拌後、4-(2-ピリジ ルメチルオキシ)フェニルメチルアミン0.31g (1.45mmo1)を加え、室温で1時間撹拌した。 反応液をクロロホルムで抽出し、水洗後無水硫酸マグネ シウムで乾燥し溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルクロ マトグラフィー(ワコーゲルC-300:70g、溶離 液:メタノール/クロロホルム(1/100~1/5 O))にて精製し、さらに酢酸エチルで再結晶してN-{4-(2-ピリジルメチルオキシ)フェニル}メチル -N'-[2-{3-(4-フェニル-1-ピペラジニ ル)プロポキシ}ー6ーメチルフェニル]ウレア0.6

6gを得た。

[0134] H NMR (CDC1<sub>3</sub>):  $\delta = 1.9$ 66 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.52 $\sim$ 2. 61 (m, 6H), 3. 19 (m, 4H), 4. 02 (t, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.74 (t, 1H), 5.17(s, 2H), 5.82(s, 1.5)1H)  $\langle 6.76 \sim 6.93 \text{ (m}, 7\text{H)} \rangle \langle 7.08 \sim$ 7. 28 (m, 6H), 7. 50 (d, 1H), 7. 6 8 (m, 1H), 8.58 (m, 1H)

【0135】実施例3 チル-N'-[2-{3-(4-フェニル-1-ピペラ ジニル)プロポキシ}ー6-メチルフェニル]ウレア 0.3g(0.53mmo1)をアセトン50m1に溶 解させ、4 N塩化水素酢酸エチル溶液を0.3 m 1 (1.2mmol)を加え室温で2時間攪拌後、析出し た結晶を沪過し、アセトンで洗浄後60℃で減圧乾燥 し、Nー {4-(2-ピリジルメチルオキシ)フェニ  $N \times FN - N' - [2 - (3 - (4 - 7x - N) - 1 - 1)]$ ピペラジニル)プロポキシ - 6 - メチルフェニル]ウ レア ジハイドロクロライド 0.34 gを得た。 [0136] H NMR (DMSOd<sub>6</sub>):  $\delta = 2$ . 17 (m, 5H), 3.12 (m, 4H), 3.42  $(m, 2H), 4.02\sim4.22(m, 9H), 5.$  $34 (s, 2H), 6.79 \sim 6.85 (m, 3H),$ 6.  $96\sim7.07$  (m, 5H), 7.  $22\sim7.28$ (m, 5H), 7.65(m:2H), 7.81(m,1H) 、8. 22 (m、1H) 、8. 85 (d、1 H), 10.84 (bs, 1H) 実施例1~3と同様の方法で、表-2に示す実施例化合 物4~42を合成した。

[0137] 【表75】

表-2	<sup>1</sup> H NMR	MeOH-d <sub>4</sub> $\delta = 2.25(\text{m,2H}), 2.33(\text{S,3H}), 3.24-3.35(\text{m,11H}), 4.16(\text{t,2H}), 6.82-6.93(\text{m,6H}), 7.16-7.22(\text{m,4H}), 7.44-7.47(\text{m,4H}) 7.66-7.69(\text{m,2H}), 8.11(\text{s,1H})$	CDC <sub>13</sub> $\delta = 0.93(t,3H), 1.33(m,2H), 1.36(m,2H), 1.97(m,2H),$ $2.33-2.37(m,5H), 2.49-2.59(m,10H), 4.04(t,2H),$ $6.05(s,1H), 6.05(s,1H), 6.35(s,1H),$ $6.80-6.91(m,7H), 7.13(t,1H), 7.26(m,4H)$	CDC <sub>13</sub> +MeOH-d <sub>4</sub> $\delta = 1.00(t.3H), 1.44(m,2H), 1.84(m,2H), 2.33(m,5H),$ $2.95-3.61(m,22H), 4.07(t,2H), 6.72(d,1H), 6.89(m,4H)$ $7.01(m,3H), 7.10(t,1H), 7.30-7.35(m,3H), 7.53(d,2H)$	CDCl <sub>3</sub> +DMSO-d <sub>6</sub> δ = 1.96(m,2H),2.25(s,3H), 2.54-2.58(m,6H), 3.14-3.25(m,8H),3.64(m,4H),4.03(t,2H),4.28(d,2H), 6.36(t,1H),6.63(t,1H),6.69-6.78(m,4H), 6.91(m,4H),7.01(m,2H),7.18-7.24(m,4H),7.50(t,1H),8.14(d,1H)
The state of the s	構造	N°N-()-NHCONN-() HCI	H30CNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN	H <sub>3</sub> C NNONH NACONH NACO	H3C NNCONH
La parametra de la companya de la co	実施例 No.	4	ဟ	g	

【0138】 【表76】

表-2 (つづき) 1 H NMR	DMSO-d <sub>6</sub> +McOH-d <sub>4</sub> $\delta = 2.30(\text{m.5H}), 3.08(\text{m.2H}), 3.27-3.63(\text{m.14H}),$ $4.06(\text{m.6H}), 4.35(\text{s.2H}), 6.74(\text{d.1H}), 6.87(\text{d.1H})$ $6.95-7.16(\text{m.9H}), 7.33(\text{m.5H}), 7.95(\text{m.1H}),$ $8.09(\text{d.1H})$	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 2.22(s,3H), 2.33(s,3H), 3.00-3.35(m,4H),3.35-3.80(m,8H),$ $4.06(t,3H), 6.80-7.00(m,5H),7.23(t,2H),7.62(d,2H),7.72(d,2H),$ $7.87(s,1H),8.36(s,1H),9.50(s,1H),10.49(s,1H),10.69(s,1H)$	DMSO-d <sub>6</sub> \$ = 2.09(s,3H),2.22(s,1H), 3.00-3.85(m,12H),4.07(s,1H),  6.86(t,3H),6.97(d,2H),7.10(t,1H),2.84(t,4H),7.24(t,2H)  7.48(d,2H),7.70-7.90(m,4H),8.40(s,1H),10.58(s,1H),  10.74(s,1H)	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 1.18(t,3H),2.23(s,5H),2.83(q,2H),3.00-3.80(m,10H),$ $4.07(t,2H),6.86(t,3H),6.97(d,2H),7.10(t,1H),7.25(t,3H),$ $7.47(d,2H),7.70-7.80(m,4H),8.40(s,1H),10.60(s,1H),$ $10.73(s,1H)$
表 2 表 2 表 2 表 2 表 2 表 2 表 2 表 2 表 2 表 2	H <sub>3</sub> C  H <sub>3</sub> C  NHCONH  2HCI	H <sub>3</sub> C  Ne in the control of the cont	10  Me  Mac  Mac  Mac  Mac  Mac  Mac  Mac	II H3C H3C NHCONH CONH CONH CONH CONH CONH CONH C

【0139】 【表77】

つづき)     1 NMP	DMSO-4 <sub>6</sub> $\delta = 0.79(t_3H), 1.59(m,2H), 2.22(s,5H), 2.82(t,2H)$ $3.05-3.30(m,4H), 3.50-3.85(m,6H), 4.07(t,2H), 6.86(t,3H)$ $6.97(d,2H), 7.10(t,1H), 7.20-7.28(m,2H), 7.47(d,2H)$ $7.70-7.80(m,4H), 8.43(s,1H), 10.68(s,1H), 10.82(s,1H)$	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 2.11(s,3H),2.22(s,5H)3.00-3.80(m,10H),4.07(t,2H)$ $.6.86(t,3H),6.97(d,2H),7.10(t,1H),7.24(t,2H),$ $7.36(d,1H),7.55(s,1H),7.58(s,1H),7.88(t,1H),7.92(t,1H),8.40(s,1H)$ $.9.36(s,1H),10.43(s,1H),10.66(s,1H)$	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 0.92(t,3H),1.65-1.85(m,2H),2.21(s,5H),3.00-3.20(m,10H),\\3.40-3.80(m,10H),4.05(t,2H),6.80-7.00(m,7H),7.07(t,1H),\\7.25(t,2H),7.40(d,2H),8.05(s,1H),9.63(s,1H),10.59(s,1H),\\10.78(s,1H)$	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 1.31(4,6H),2.21(s,5H),3.00-3.20(m,8H),3.40-3.80(m,11H),$ $4.06(1,2H),6.80-7.00(m,7H),7.07(1,1H),7.26(1,2H),$ $7.41(4,2H),8.03(s,1H),9.51(s,1H),10.57(s,1H),10.67(s,1H)$
東施例 No.     構 治	12 N N N NHCONH 2HCI	13  Magnetic Particle Magnetic	H3G H3CI SHCI	H <sub>3</sub> C  NNNN-N-C  NHCONH-C  2HCI

【0140】 【表78】

N O.  N O.	つづき)	<sup>1</sup> H NMR	DMSO-d <sub>5</sub> $\delta = 2.23(s.5H), 2.45(s.3H)3.00-3.25(m,4H), 3.40-3.80(m,6H),$ $4.07(1.2H), 6.80-7.00(m,5H), 7.10(t,1H), 7.21(t,2H),$ $7.54(dd,1H), 7.61(d,1H), 7.87(s,1H), 8.10-8.20(m,2H), 9.02(s,1H),$ $9.18(s,1H), 9.64(s,1H), 10.84(s,1H)$	DMSO-d <sub>5</sub> $\delta = 0.89(t,3H),1.20-1.40(m,2H), 1.60-1.80(m,2H),\\2.21(s,5H),3.00-3.80(m,20H),4.06(t,3H),6.80-7.00(m,6H)\7.00-7.20(m,3H),7.25(t,2H),8.19(d,2H),8.80(s,1H),\\9.36(s,1H),10.56(s,1H),10.65(s,1H)$	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 0.90(t,3H),1.20-1.40(m,4H), 1.60-1.80(m,2H),$ $2.21(s,5H),3.00-3.80(m,20H),4.05(t,3H),6.80-7.00(m,7H)$ $.7.07(t,1H),7.26(t,2H),7.39(d,2H),8.00(s,1H),9.55(s,1H),$ $10.48(s,1H),10.56(s,1H)$	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 2.22(s,5H),3.00-3.25(m,4H),3.40-3.80(m,6H),$ $4.08(t,2H),6.80-7.00(m,5H),7.09(t,1H),7.23(t,2H),$ $7.70(q,4H),7.88(t,1H),8.19(t,1H),8.41(s,1H),$ $9.66(t,1H),10.59(s,1H),10.84(s,1H)$
東   10   16   16   16   16   16   16   16	表一2 (つづき)	N o .				

【0141】 【表79】

表-2 (つづき)	事 造 I H NMR	PMSO- $d_6$ H <sub>3</sub> C $\delta = 0.92(t,3H), 1.20-1.40(m,2H), 1.60-1.80(m,2H), 2.21(s,5H),$ $\delta = 0.92(t,3H), 1.20-1.40(m,2H), 1.20-1.80(m,2H), 2.21(s,5H),$ $\delta = 0.92(t,3H), 1.20-1.40(m,2H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H),$ $\delta = 0.92(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H),$ $\delta = 0.92(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H),$ $\delta = 0.92(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H),$ $\delta = 0.92(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H),$ $\delta = 0.92(t,3H), 2.20(t,3H), 2.20(t,3H),$ $\delta = 0.92(t,3H), 2.20(t,3H),$ $\delta = 0.92(t,3H), 2.20(t,3H),$ $\delta = 0.92(t,3H),$	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	NHCONIF NHCONIF 0 = 0.92(L3H),1.20-1.40(m,2H), 1.60-1.80(m,2H),2.21(s,5H), 0 = 0.92(L3H),1.20-1.40(m,2H), 1.60-1.80(m,2H),2.21(s,5H), 0 7.40(d,2H),8.04(s,1H),9.61(s,1H),10.54(s,1H),	DMSO-d <sub>6</sub> -NHCONH  2HCl  3.00-3.70(m,20H),4.06(t,3H),6.95(m,4H),6.95- 7.25(m,5H),7.39(d,2H),8.03(s,1H),9.59(s,1H),10.61(s,1H),
	実施例 No. 構	20 NON- NHCONIT-	H <sub>3</sub> C 21 21 0	22 HGONIT- THOONIT- THOI	H <sub>3</sub> N N N S S S S S S S S S S S S S S S S

【0142】 【表80】

つづき) 1 H NMR	CDCl <sub>3</sub> $\delta = 1.23(m,3H),1.65-1.81(m,6H),1.91(m,2H),$ $2.23(s,3H),2.47-2.59(m,6H),3.19(m,6H),3.29(m,4H)$ $3.68(m,4H),3.99(1,2H),4.55(s,2H),6.07(s,1H),$ $6.62-6.84(m,10H),7.25(m,4H),7.49(m,1H),8.20(d,1H)$	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 1.15(m,3H),1.67(m,4H),2.07(s,3H),2.14(m,4H),3.05-3.70(m,13H),3.89(m,4H),4.07(t,2H),4.48(s,2H)$ $6.80-7.45(m,15H),8.04(m,2H),11.35(0s,1H)$	CDCl <sub>3</sub> $\delta = 1.98(m,2H),2.34(s,3H), 2.54(m,6H),3.14(m,4H),$ $3.22(m,4H),3.68(m,4H),4.05(1,2H),6.04(s,1H),6.37(s,1H)$ $6.67(m,2H),6.79-6.93(m,7H),7.14(t,1H),$ $7.21-7.29(m,4H),7.49(t,1H),8.22(d,1H),$	DMSO-4 <sub>6</sub> $\delta = 2.21(\text{m.5H}), 3.07(\text{m.4H}), 3.27(\text{m.4H}), 3.47-3.74(\text{m.7H}),$ $3.86(\text{m.4H}), 4.06(\text{1.2H}), 6.82-6.96(\text{m.6H}), 7.08(\text{m.3H}),$ $7.25(\text{m.3H}), 7.45(\text{d.,2H}), 7.92-8.09(\text{m.3H}), 9.62(\text{bs.1H}),$ $10.44(\text{bs.1H})$
表 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第 第	24 H3C	25 HaG SHCI	26 -N N-C -NHCONH-C	H <sub>3</sub> C  H <sub>3</sub> C  A-N-N-A-NHCONH-A  27

【0143】 【表81】

1 H NMR	CDCl <sub>3</sub> $\delta = 1.87(\text{m,2H}), 2.27(\text{s,3H}), 2.48(\text{t,2H}), 2.56(\text{m,4H}),$ $3.17(\text{t,4H}), 3.78(\text{s,3H}), 3.98(\text{t,2H}), 4.43(\text{d,2H}), 5.07(\text{t,1H})$ $5.85(\text{s,1H}), 6.82-6.92(\text{m,6H}), 7.17-7.30(\text{m,7H}), 7.74(\text{d,1H})$	DMSO-d <sub>6</sub> å = 2.14(m,5H),3.43(m,11H), 3.89(s,3H),4.02(t,2H), 4.33(d,2H),6.78-6.86(m,3H),6.96-7.01(m,3H), 7.21-7.28(m,4H),7.66(m,1H),7.85(d,2H), 7.96(s,1H),8.21(s,1H),9.59(s,1H),10.72(bs,1H),	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 2.23(s,5H),3.00-3.80(m,10H),4.06(t,2H),6.80-7.00(m,5H),7.05-7.30(m,3H),7.74(s,4H),7.94(d,2H),8.35(d,1H)$ 9.57(s,1H),10.44(s,1H),10.62(s,1H),	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 0.97(s,3H),1.77(broad s,5H), 2.21(s,5H),2.95-3.20(m,4H),$ 2.23(s,3H),3.30-3.80(m,10H),4.05(t,2H)6.80-7.30(m,8H), 7.50-7.80(m,4H),8.24(s,1H),7.84(s,1H),10.20(s,1H),10.50(s,1H)
No. 構 造	OCH <sub>3</sub> NHCONH  N  N  N  N  N  N  N  N  N  N  N  N	OCH <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C  NHCONH  2HCI  N  N  N  N  N  N  N  N  N  N  N  N  N	H <sub>3</sub> C  H <sub>3</sub> C  N N N O NHCONH O ZHCI	H <sub>3</sub> C-\(\lambda \rightarrow\) NHCONH-\(\rightarrow\) 2HCI
実施例 N	28	29	30	31

【表82】

[0144]

32 33 34	H <sub>3</sub> C  N N N N N N N N N N N N N N N N N N	DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 0.91(t,3H),2.23(s,5H), 2.71(q,2H),3.00-3.80(m,10H),$ $\delta.80-7.30(m,8H),7.50-7.80(m,9H),8.41(s,1H),9.37(s,1H)$ $10.64(s,2H)$ CDCl <sub>3</sub> $\delta = 1.96(quint,2H),2.32(s,3H), 2.40-2.60(m,6H),2.66(t,4H),$ $3.71(s,2H),4.02(t,2H),6.22(s,1H),6.61(s,1H),6.70-7.00(m,7H),$ $7.10-7.30(m,6H),7.43(d,1H),7.60-7.75(m,1H), 8.58(d,1H)$ CDCl <sub>3</sub> $\delta = 2.00(quint,2H),2.12(s,3H), 2.36(s,3H),2.50-2.70(m,6H),$ $3.14(t,4H),4.07(t,2H),4.63(s,2H),6.43(s,1H),$
	H <sub>3</sub> C H <sub>3</sub> C H <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	5.14(t,4th),4.10(t,4th),4.00(8,4th),0.43(8,1th), 6.80-7.00(m,,5th),7.10-7.28(m,6th),7.46-7.54(m,3th)  DMSO-d <sub>6</sub> $\delta = 2.08(s,3th),2.23(s,5th),3.30-3.551(m,10th),4.07(t,2th), 4.50(s,2th),4.55(s,2th),6.80-7.40(m,15th),7.68(d,2th) 8.25(s,2th),10.25(s,1th)$

【0145】 【表83】

実施例 No.	(株) 近	1 H NMR
		DMSO-d <sub>6</sub>
. —	H <sub>3</sub> C	$\delta = 1.87 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 3.06 (t, 4H),$
36	O N. V.	3.99(1,2H),4.31(4,2H),6.76-6.89(m,6H) 7.05-7.08(m,2H),7.19(1,2H),7.29(s,1H).
		7.43(d,1H),7.61(m,2H),7.71(d,1H),8.23(d,1H)
	̰H	DMSO-46
	NHCONH	δ = 1.88(m,2H),2.16(s,3H), 2.50(m,6H),3.04(t,4H),
37		3.11(t,4H),3.69(t,4H),3.99(t,2H),4.06(d,2H),6.58(t,1H) 6.76.6.84/m,3H) 6.91/m,4H) 7.03(t,1H)
		7.16-7.23(m,5H)
		DMSO-4 <sub>6</sub>
	Set	$\delta = 0.89(4,3H),1.20(m,2H),1.42(m,1H),1.61(m,2H),$
38	o North	1.90(m,2H),2.16(s,3H),2.54(m,8H),3.11(t,4H), 3.50(m,2H),3.00(t,2H),4.16(4.2H),6.7(t,1H)
	QN N N N N N N N N N N N N N N N N N N	6.67-6.93(m,8H),7.03(t,1H),7.12-7.23(m,5H),
		CDCl <sub>3</sub> A= 0.89(r3H) 1.32(m.4H) 1.66(m.2H) 1.91(m.2H)
	**************************************	2.24(s,3H),2.33(s,3H),2.48(1,2H),2.57(m,8H)
39	NCONH NCONH	3.19(m,8H),3.34(t,2H),3.98(t,2H),4.52(s,2H)
	H <sub>2</sub> C <sub>N</sub>	6.05(s,1H),6.70(s,1H),6.72-7.01(m,7H),7.25(m,4H)

【0146】 【表84】

1		
※個別 NO.	(4) (4)	' H NMR
-	_	CDCl <sub>3</sub> $\delta = 0.910.3 \text{H} \cdot 1.35 \text{(m 4H)} \cdot 1.23 \text{(m 2H)} \cdot 1.85 \text{(m 2H)}$
	OCH3 H3C	2.25(s,3H),2.44(s,2H),2.59(bs,2H),3.07(bs,4H),3.40(t,2H)
040	NCONH	3.86(s,3H),3.90(s,3H),3.98(t,2H),4.64(s,2H),6.19(s,1H)
		6.73(d,1H),6.80-6.87(m,2H),6.93-7.02(m,5H),7.19(d,1H),
	L'AN NA	7.27(m,1H),7.34(d,1H),7.77(s,1H)
		CDCl <sub>3</sub>
	och <sub>3</sub> H <sub>3</sub> c	2.25(s.3H).2.44(t.2H).2.550s.4H).3.08(bs.4H).3.40(t.2H)
41	NCONH NCONH	3.90(s,3H),3.97(1,2H),4.64(s,2H),6.19(s,1H)
	) ) }><	6.72(d,1H),6.81(d,1H),6.91-7.05(m,6H),7.19(d,2H),
	PN N- FN	7.29(m,1H),7.35(d,1H),7.77(s,1H)
		CDCl <sub>3</sub> \$ = 0.91(t.3H),1.35(m,4H), 1.73(m,2H),1.83(m,2H),2.25(s,3H)
,	OCH3 H3C	2.42(t,2H),2.53(bs,4H),3.09(bs,4H),3.40(t,2H),
4.2	NCONH	3.90(s,3H),3.97(t,,2H),4.64(s,2H),6.18(s,1H),
-		6.73(4,1H),6.84-7.02(m,7H),7.19(d,2H),7.26(m,1H),
	Z Z	7.34(d,1H),7.77(s,1H)

【0147】試験例1:ヒト肝臓癌細胞由来のHepG 2細胞のACAT阻害活性

本発明の化合物のACAT阻害作用を以下の方法により測定した。ACATの活性の測定はヒト肝臓癌細胞由来のHepG2細胞を用いた。同細胞の培養液中へ放射標識されたオレイン酸ーウシ血清アルブミン複合体を添加し、細胞内にて放射標識オレイン酸から形成された放射標識コレステロールオリエートの量を測定することにより求めた。ACATを阻害する本発明の化合物の活性は、被験薬を加えない対照群のコレステロールオリエート生成量を基にして、各濃度(μM)の被験薬を加えることによって酵素活性が何パーセント低下したかを求

め、その結果から  $IC_{50}$ 値 (酵素活性を50%阻害するのに必要な被験化合物の濃度)を求めた。結果を下記表 3に示す。

【 0 1 4 8 】 試験例 2 : 泡沫化マクロファージのA C A T阻害活性

本発明の化合物のマクロファージのACAT阻害作用を 以下の方法により測定した。ddY雌性マウスの腹腔よ り採取したマクロファージにアセチル化低比重リポタン パクを加え、一昼夜培養し泡沫化マクロファージとし た。同細胞は細胞内に大量のコレステロール(エステル)を蓄積しており、動脈硬化巣のモデルとされてい る。この細胞のACAT活性は培養液中へ放射標識され たオレイン酸ーウシ血清アルブミン複合体を添加し、細胞内にて放射標識オレイン酸から形成された放射標識コレステロールオリエートの量を測定することにより求めた。ACATを阻害する本発明の化合物の活性は、被験薬を加えない対照群のコレステロールオリエート生成量を基にして、各濃度(μM)の被験薬を加えることによ

って酵素活性が何パーセント低下したかを求め、その結果から  $IC_{50}$ 値(酵素活性を50%阻害するのに必要な被験化合物の濃度)を求めた。その結果を下記表3に示す

【0149】 【表85】

表3

化合物	ACAT阻害性	i性IC50(μM)
(実施No.)	Hep G2	マクロファージ
2	0.08	
3	0.04	
4	0.07	0.47
5	0.43	
6	0.89	
7	0.14	
8	0.17	
9	0.66	
21	0.27	0.62
24	0.27	0.57
25	0.35	
· 26	0.03	0.14
27	0.05	
29	0.50	
30	0.75	
31	0.16	
32	0.16	
33	0.57	
35	0.19	
37	0.36	
38	0.27	0.51
40	0.59	0.12
41	0.25	0.11
42	0.16	0.21

# 【0150】 【発明の効果】本発明の化合物は酵素ACATに対して

強力な阻害作用を有しており、高脂血症、アテローム性 動脈硬化症の予防、治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	3	識別記号	F I	
A 6 1 K	31/505	ADN	A 6 1 K 31/505	ADN
	31/535	$A \to D$	31/535	AED
C07D	213/30		C O 7 D 213/30	
	213/71		213/71	
	213/74		213/74	
	231/12		231/12	E
	233/61	102	233/61	102
	233/84		233/84	
	239/42		239/42	Z
	249/08	535	249/08	535

277/36		277/36	
295/12		295/12	Α
			Z
307/64		307/64	
333/34		333/34	
401/12	211	401/12	211
	231		231
	233		233
	239		2 <b>3</b> 9
403/12	231	403/12	231
	233		233

## (72)発明者 鈴木 一夫

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内

# (72) 発明者 高橋 千寿子

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内